

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ШЕВЕЛЕВА Анастасия Михайловна

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА ОСНОВЕ РИТМИЧЕСКОЙ
ОРГАНИЗАЦИИ РИГИДНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ДЕТЕЙ
ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА

03.03.01 - физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор
С.В. Клаучек

Волгоград – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Хронофизиология сердечно-сосудистой системы.....	12
1.2 Особенности функционирования сердечно-сосудистой системы: гендерный и возрастной аспекты.....	19
1.3 Центральное (аортальное) давление и показатели ригидности сосудистой стенки в диагностике функционального состояния сердечно-сосудистой системы.	23
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1 Характеристика и организация исследования	33
2.2 Методы исследования.....	36
2.2.1 Физикальный осмотр с оценкой антропометрических данных	36
2.2.2 Суточное мониторирование артериального давления.	37
2.2.3 Суточное мониторирование аортального давления и показателей ригидности сосудистой стенки.	40
2.3.4. Суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру.....	44
2.3.5 Методы статистической обработки полученных данных.....	46
ГЛАВА 3 ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ПОДРОСТКОВ С УЧЕТОМ ДАННЫХ ФИЗИКАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ И КАЧЕСТВА СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АД И ЭКГ	48
ГЛАВА 4 ГЕНДЕРНЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО (БРАХИАЛЬНОГО) И ЦЕНТРАЛЬНОГО (АОРТАЛЬНОГО) ДАВЛЕНИЯ У ПОДРОСТКОВ 12-17 ЛЕТ	52
4.1 Гендерные и возрастные особенности дневного, ночного и среднесуточного уровней брахиального артериального давления.	52
4.2 Гендерные и возрастные особенности дневного, ночного и среднесуточного уровней аортального давления.	62
4.3 Гендерные и возрастные особенности амплификации артериального давления у здоровых подростков.	69

ГЛАВА 5 ГЕНДЕРНЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПОДРОСТКОВ 12-17 ЛЕТ	74
ГЛАВА 6 СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО (БРАХИАЛЬНОГО) И ЦЕНТРАЛЬНОГО (АОРТАЛЬНОГО) ДАВЛЕНИЯ И ЕГО ВЕГЕТАТИВНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ У ПОДРОСТКОВ 12-17 ЛЕТ	86
6.1 Степень ночного снижения брахиального давления у подростков 12-17 лет	87
6.2 Степень ночного снижения аортального давления у подростков 12-17 лет..	96
6.3 Вегетативное обеспечение циркадианной организации брахиального и аортального давления у здоровых подростков 12-17 лет.	101
ГЛАВА 7 ТИПОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАРАМЕТРОВ РИГИДНОСТИ АРТЕРИЙ У ПОДРОСТКОВ 12-17 ЛЕТ	107
7.1 Гендерные и возрастные особенности параметров ригидности артерий у здоровых подростков 12-17 лет	107
7.2 Гендерные и возрастные особенности дневного, ночного и среднесуточного значений индекса аугментации и скорости пульсовой волны в аорте у подростков 12-17 лет.	109
7.2 Типологические особенности суточной динамики индекса аугментации...	118
7.3 Построение прогностических моделей типа циркадной организации ригидности сосудистой стенки на основе результатов суточного мониторинга артериального давления и холтеровского мониторинга ЭКГ.	126
ГЛАВА 8 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ	131
ВЫВОДЫ	141
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	143
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	145
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	181
ПРИЛОЖЕНИЕ 2	185
ПРИЛОЖЕНИЕ 3	188

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования.

Сердечно-сосудистая система (ССС) обладает четкой циркадной организацией, а суточные колебания основных показателей гемодинамики и работы сердца синхронизированы с циклом сон-бодрствование, что в свою очередь обеспечивает поддержание биологических процессов в пределах физиологической нормы при изменяющихся потребностях организма в течение суток [Снежицкий В.А. с соавт., 2013; Костенко Е.В. с соавт., 2013; Зенина О.Ю. с соавт. 2017; Veerman D.P. et al., 1995; Silvani A., 2008; Knutson K.L. et al., 2009]. Рассогласование и изменение структуры циркадного ритма не является патологией, но сопровождается напряжением регуляторных систем, что в дальнейшем может способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний [Агаджанян Н.А. с соавт., 2006; Баевский Р.М. с соавт., 2008; Джанаева Э.Ф. с соавт., 2012; Исаева О.Н. с соавт., 2014; Кателевская Н.Н. с соавт., 2015]. К многоуровневой системе регуляции артериального давления (АД) в течение суток относятся как внешние (уровень освещенности и шума), так и внутренние нейрогуморальные факторы, например, циклическая секреция мелатонина, кортизола, характер взаимодействия симпатического и парасимпатического контуров [Рапопорт С.И. с соавт., 2013; Атьков О.Ю., 2012; Бочкарев М.В. с соавт., 2012; Марушко Ю.В. с соавт., 2012; Douma L. G. et al., 2018; Gubin D. et al., 2019]. В настоящее время имеется достаточное количество работ, рассматривающих суточный профиль брахиального АД у здоровых людей и его изменение при различных заболеваниях во взрослой популяции [Сандугей А.В. с соавт., 2017; Васильева И.Н. с соавт., 2017; Ушаков А.В. с соавт., 2017; Giles T.D., 2006]. Показано, что на допатологическом этапе формирования артериальной гипертензии (АГ) в первую очередь нарушается регуляция циркадного ритма АД [Плотникова И.В. с соавт., 2009]. В условиях физиологической нормы двухфазная хроноструктура гемодинамики характеризуется ночным снижением АД в среднем на 10-20% под влиянием широкого спектра эндогенных и экзогенных регуляторных факторов и

индивидуально-типологических особенностей организма [Котовская Ю.В. с соавт., 2004; Fabbian F. et al., 2013]. Недостаточное (<10%), чрезмерное (>20%) снижение АД или, напротив, его повышение во время сна, при сохранении значений дневного и ночного уровней АД в пределах возрастной нормы, выступает как самостоятельный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [Образцова Г.И. с соавт., 2005; Жуков Б.И. с соавт., 2007; Поляков В.Я. с соавт., 2011; Батурина М.В., 2012; Cuspidi C. et al., 2004; Xi B. et al., 2016].

В последние годы уровень центрального (аортального) давления рассматривается как более значимый прогностический фактор по сравнению с периферическим (брахиальным) АД, а изменение ригидности сосудистой стенки выступает как один из общепризнанных маркеров ССЗ и поражения органов-мишеней [Филичкин Д.Е., 2010; Оттева Э.Н. с соавт., 2012; Болотова Н.В. с соавт., 2014; Толстов С.Н. с соавт., 2017; Евсевьева М. Е. с соавт., 2015; Олейников В.Э. с соавт., 2018; Pini R. et al. 2008; Saladini F. et al. 2011; Urbina E. M., 2016]. Для изучения аортального давления и показателей ригидности сосудов может быть использован контурный анализ пульсовой волны, предоставляющий информацию о прямой и отраженной волне, и позволяющий оценить амплификацию и аугментацию давления [Филичкин Д.Е., 2010; Laurent S. et al., 2006]. Учитывая, что брахиальному давлению свойственны двухфазные циркадные колебания, то представляется возможным наличие определенной ритмичности у аортального давления и параметров ригидности сосудов.

В настоящее время недостаточно работ, описывающих циркадные колебания давления в аорте и параметров жесткости артерий, а также их связь с суточным профилем брахиального артериального давления у здоровых подростков [Hvidt K. N., 2014; Kollias A. et al., 2018]. Между тем, подростковый возраст является критическим периодом развития, сопровождающимся морфофункциональным становлением гуморальных и нейрорегуляторных систем, и доклинические признаки формирования сердечно-сосудистых заболеваний появляются как раз в этом возрасте, переходя со временем во взрослую жизнь [Бойцов С.А., 2005; Леонтьева И.В., 2005; Садыкова Д.И., 2010, Зазнобова Т.В. с соавт., 2011; Биянов

А.Н. с соавт., 2012; Ford E.S. et al., 2012; Riley M. et al., 2018]. Результаты мониторинга и анализа состояния здоровья детей и подростков по данным официальной статистики указывают на негативную тенденцию динамики показателей их здоровья [Альбицкий В.Ю. с соавт., 2008; Зайцева А.Х. с соавт., 2014; Суворова А.В. с соавт., 2017; Газизуллина П.Г., 2018; Moraes A.C. F. et al., 2014; Stabouli S., 2018].

Таким образом, представляется актуальным поиск комплекса механизмов, лежащих в основе циркадианной организации уровня периферического и центрального артериального давления и определение критериев прогноза суточной динамики показателей ригидности артерий как основы для формирования группы риска развития артериальной гипертензии у детей подросткового возраста.

Степень разработанности темы.

Исследованию ССС и ее циркадной организации уделяется особое внимание при оценке функционального состояния организма, так как система кровообращения обладает тесной связью с другими системами [Баевский Р.М. с соавт., 1997; Судаков К.В., 2004]. Однако, многие фундаментальные аспекты циркадных колебаний АД у детей в зависимости от потребностей организма в разное время суток остаются не до конца изученными [Марушко Ю.В. с соавт., 2005; Цырлин В.А. с соавт., 2009; Воронин И.М. с соавт., 2010; Пиковская Н.Б. с соавт., 2012]. На данный момент исследование ригидности артерий и ее связи с суточной динамикой АД активно проводится в основном в рамках клинических исследований при участии пациентов с разной патологией, в то время как лишь ограниченное число авторов описывают данные показатели у здоровых людей, особенно младших возрастных групп, причем существующие публикации по данной теме достаточно противоречивы [Темирсултанова Т.Х. с соавт., 2010; Болотова Н.В. с соавт., 2014; Евсевьева М.Е. с соавт., 2015, Garcia-Donaire J. A. et al., 2010; Augusto L. S. et al., 2017]. Таким образом в современных литературных источниках недостаточно данных о связи между показателями ригидности

сосудистой стенки и степенью ночного снижения АД у здоровых детей, что делает актуальным проведение физиологических исследований в данной области.

Цель исследования установить типологические особенности суточного профиля ригидности сосудистой стенки у детей подросткового возраста и определить их вклад в формирование циркадного ритма центрального и периферического артериального давления.

Задачи исследования:

1. Определить гендерные и возрастные особенности дневного, ночного и среднесуточного уровней периферического (брахиального) и центрального (аортального) давления у здоровых подростков 12-17 лет.
2. Определить гендерные и возрастные особенности двухфазного циркадного ритма брахиального и аортального давления у здоровых подростков 12-17 лет.
3. Установить гендерные и возрастные особенности циркадианной организации вегетативного обеспечения сердечно-сосудистой системы у детей подросткового возраста.
4. Определить типологические особенности суточного профиля показателей ригидности аорты и артерий среднего и малого калибра: скорости пульсовой волны в аорте, периферического и аортального индекса аугментации у детей подросткового возраста.
5. Создать математическую модель для прогноза типа суточного профиля ригидности сосудистой стенки у детей подросткового возраста как критерия потенциального риска развития артериальной гипертензии.

Научная новизна исследования.

Доказано, что суточный профиль периферического и центрального артериального давления у детей подросткового возраста определяется ритмической организацией ригидности артерий среднего и малого калибра под

влиянием циркадных колебаний вегетативного тонуса. Разработаны математические модели для прогнозирования суточной динамики ригидности сосудистой стенки у подростков и определения их принадлежности к группе потенциального риска развития артериальной гипертензии. Впервые разработан алгоритм диагностики состояния сердечно-сосудистой системы у детей подросткового возраста по параметрам циркадной организации ригидности сосудистой стенки путем последовательного или отдельного применения двух неинвазивных методов: осциллометрического 24-часового мониторинга артериального давления и холтеровского мониторинга ЭКГ.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Полученные в ходе исследования результаты расширяют имеющиеся представления о хронофизиологических закономерностях функционирования ССС у подростков. Полученные данные о типах ритмической организации ригидности артерий среднего и малого калибра открывают перспективы для дальнейшего изучения суточной динамики АД, а также механизмов нарушения циркадного ритма АД и развития АГ. Составленные процентильные таблицы степени ночного снижения систолического, диастолического и среднего гемодинамического брахиального и аортального давления позволяют повысить точность интерпретации показателей СМАД у подростков с учетом их отличий от взрослой популяции. Созданные модели для прогнозирования типа циркадного ритма ригидности артерий среднего и малого калибра и, как следствие, принадлежности к группе потенциального риска развития АГ, и алгоритм комплексной оценки функционального состояния ССС могут быть использованы в рамках комплексной оценки состояния здоровья подростков.

Методология и методы исследования.

В основе работы лежит системный подход к анализу регуляции функционирования сердечно-сосудистой системы. Исследование проведено в соответствии с основными принципами биомедицинской этики и одобрено

Региональным исследовательским этическим комитетом Волгоградской области (протокол №239-2016 от 22 января 2016 года). Методики подобраны с учетом современных требований к проведению исследований в физиологии. Обследовано 366 здоровых подростков 12-17 лет. Основные этапы исследования: физикальное обследование подростков, суточное мониторирование артериального давления, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, статистическая обработка полученных результатов. Критический уровень статистической значимости принимался равным 0,05.

Положения, выносимые на защиту

1. Циркадная динамика ригидности артерий среднего и малого калибра является самостоятельной характеристикой функционального состояния сердечно-сосудистой системы у подростков и может быть оценена путем определения типа суточного профиля периферического индекса аугментации.

2. Ритмическая организация ригидности сосудистой стенки является определяющей в формировании суточного профиля артериального давления у подростков, а увеличение ригидности артерий среднего и малого калибра в ночное время и сглаженность суточного ритма вегетативного тонуса определяют принадлежность к группе потенциального риска развития артериальной гипертензии.

3. Верхняя граница физиологической нормы, которая соответствует значениям 95-го перцентиля, степени ночного снижения диастолического брахиального и аортального давления у подростков отличается от существующих нормативов для взрослой популяции, что проявляется ее смещением к более высоким значениям – 28-29% от дневного уровня.

Апробация работы.

Результаты диссертационного исследования были доложены на 74-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной

и клинической медицины» (Волгоград, 2016), VIII Съезде физиологического общества им. И.П.Павлова (Воронеж, 2017), XXII Региональной конференции молодых исследователей Волгоградской области (Волгоград, 2017), VII международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения» (Санкт-Петербург, 2017), 76-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2018), V Всероссийском научном медицинском форуме студентов и молодых ученых «Белые цветы» (Казань, 2018); на расширенной межкафедральной конференции с участием сотрудников кафедр нормальной физиологии, патологической физиологии, общей гигиены, микробиологии, физической культуры и здоровья ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России в декабре 2018 года, на международном форуме «Сон-2019» (Москва, 2019).

В ходе работы над диссертационным исследованием был получен грант Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (программа УМНИК, договор №12251ГУ/2017).

Зарегистрирована заявка на получение патента на изобретение «Математическая модель для прогнозирования суточного профиля ригидности артерий среднего и малого калибра» №2019113651 (026343) от 30.04.2019.

Публикации.

По материалам научного исследования опубликовано – 16 печатных работ, отражающих основное содержание диссертации, 4 из них – в изданиях, рецензируемых ВАК РФ, и 2 – в изданиях, входящих в библиографическую и реферативную базу данных Scopus.

Объем и структура работы.

Диссертация изложена на 188 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием организации исследования и использованных методов, 5 глав с изложением полученных результатов,

заклучения и обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, трех приложений, списка сокращений и списка литературы (361 источника, из которых - 162 отечественных и 199 зарубежных авторов). Работа проиллюстрирована 38 рисунками и 35 таблицами.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Хронофизиология сердечно-сосудистой системы.

В процессе эволюции сформировались сложные нейрогуморальные механизмы, обеспечивающие поддержание биологических процессов в пределах физиологической нормы при изменяющихся условиях и потребностях организма в течение суток, а также объединяющих их в единую скоординированную во времени живую систему [Gamble K.L. et al. 2014]. Биологические ритмы представляют собой регулярные циклы физиологической и метаболической активности, и рассматриваются как универсальный критерий функционального состояния организма [Губин Д.Г., 2013]. Одним из основополагающих параметров в биоритмологии является период - время, за которое совершается один полный цикл ритмического процесса [Покровский В.М. с соавт., 2007; Катинас Г.С. с соавт., 2015]. Традиционно именно продолжительность периода лежит в основе классификации биоритмов [Ежов С.Н., 2008]. Франц Халберг (1969), один из основателей современной хронобиологии, выделил следующие группы биологических ритмов, присущих всем живым организмам: длинноволновые ритмы с периодом более 6 дней, средневолновые ритмы от 30 минут до 6 дней и коротковолновые ритмы с периодом менее 30 минут [Халберг Ф., 1969].

Все физиологические процессы в организме имеют циклическую организацию - от терморегуляции и деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной систем до экспрессии генов, митохондриальной активности и синтеза белка [Refinetti R. et al., 1992; Spengler C.M. et al., 2000; Van Dongen H.P., 2004; Early J. O. et al., 2018]. Учитывая, что в современной хронобиологии наиболее изученными являются средневолновые ритмы, в исследованиях ритмических процессов физиологических систем оправданно отталкиваться от следующей классификации: циркадианные (циркадные, суточные), в большинстве своем связанные с циклом сон-бодрствование; инфрадианные ритмы (период более 24-часов), которые часто используются в изучении репродуктивной функции

(например, при исследовании созревания яйцеклетки); ультрадианные ритмы (период менее 24 часов), согласно которым, например, происходит циклическая деятельность желудочно-кишечного тракта [Халберг Ф. с соавт., 2013; Чибисов С.М. с соавт., 2014; Yi-Fang Guo et al., 2003].

Суточные ритмы обладают рядом отличительных особенностей. В условиях световой изоляции околосоточная периодика сохраняется, причем период близок, но не равен 24 часам, что в свою очередь позволяет адаптироваться к изменениям светового цикла и синхронизироваться с другими факторами внешней среды. F. Halberg (1988) предложил термин "хроном", концепция которого отражает закономерности временной организации физиологических функций, ее генетическую детерминированность и взаимосвязь с внешней средой [Halberg F., 1988].

Процесс онтогенетического формирования биологических ритмов в организме человека обладает гетерохронностью, причем не только для разных систем, но и внутри каждой из них. Т. Хельбрюгге (1964) определял это явление как физиологический дисинхроноз. У новорожденного ребенка эндогенные ритмы формируются под влиянием экзогенных синхронизаторов, таких как свет и звук. Т.Хельбрюгге установил, что циркадная организация экскреции натрия и калия с мочой начинает проявляться в период с 4 по 20-ю неделю, на 2-3 неделе постнатального развития происходит синхронизация с циклом день-ночь температуры тела, а позже, на 4-20 неделе, частоты сердечных сокращений [Трещалин М. с соавт., 2018]. Для адекватного формирования ритмов необходима развитая нейрогуморальная система регуляции и полноценная функциональная зрелость соответствующих органов. Установлено, что особое значение имеет завершенность внутриутробного развития ребенка, поэтому у недоношенных детей циркадная ритмичность биологических процессов формируется позже и обладает меньшей амплитудой [Яцык Г.В. с соавт., 2003; Чернышев А.К. с соавт., 2004]. В постнатальном периоде онтогенеза происходит не только организация биоритмов отдельных систем, но и развитие внутренней архитектуры циркадных ритмов и фазовых отношений между отдельными системами, их упорядоченность, а

предпосылкой для этого служит созревание структур, ответственных за восприятие сигналов от осцилляторов [Пронина Т.С. с соавт., 2011].

Естественные циркадные колебания различных физиологических систем организма и их согласованность обладают особым биологическим значением, которое заключается в обеспечении адекватного уровня активности в зависимости от времени суток [Ticher A. et al., 1995]. Сердечно-сосудистая система (ССС) является одной из систем организма с четкой циркадной организацией, а суточные колебания основных параметров, которые характеризуют ее функционирование - артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), вариабельность сердечного ритма (ВСР) и сердечный выброс, синхронизированы с циклом сон-бодрствование [Снежицкий В.А. с соавт., 2013; Зенина О.Ю. с соавт. 2017, Veerman D.P. et al, 1995]. Таким образом, циркадные ритмы являются результатом сочетанного влияния как экзогенных, так и нейрогуморальных эндогенных факторов гомеостаза, причем на данном этапе развития хронобиологии роль последних рассматривается как наиболее значимая [Makino M. et al. 1997; Baltatu O. et al., 2001].

В настоящее время активное развитие биомедицинской техники позволило регистрировать и анализировать циркадианные колебания АД, ЧСС и ВСР путем проведения их мониторинга в течение 24 и более часов. Интерес ученых и клиницистов к суточным колебаниям параметров ССС также связан с тем, что по состоянию биологических ритмов отдельной системы можно судить о функциональном состоянии организма, уровне его адаптационных возможностей, рисках развития сердечно-сосудистых заболеваний, и даже об активности патологического процесса [Митина Е. В. с соавт, 2014; Sato M. et al., 2014; Rios M.T. et al., 2015, Turner J.R. et al., 2015].

В условиях физиологической нормы ритмическая организация уровня АД в течение 24 часов синхронизирована с циклом сон-бодрствование [Silva A.P. et al, 2000]. В циркадной программе АД выделяют два пика: первый регистрируется утром - с 6 до 12 часов дня, второй, меньший по амплитуде, около 7 часов вечера. Минимальные значения уровня АД приходятся на глубокий сон - обычно с

полуночи до 4 часов утра, после чего регистрируется плавное повышение АД, причем по данным ряда авторов за 1 час до пробуждения наблюдается увеличение скорости элевации АД [Чазова И.Е. с соавт, 2007; Лунина М.Д. с соавт., 2010].

Детерминанты, определяющие циркадную программу, в биоритмологии называют осцилляторами. Суточные колебания уровня АД определяют как поведенческие факторы (прием пищи, в том числе соленой, сон, употребление стимулирующих кофеинсодержащих напитков, занятие спортом), так и экзогенные (яркость света, время, шум, температура) и эндогенные детерминанты [James G.D. et al., 1993; Portaluppi F. et al, 1997; Kario K. et al. 1999; Hermida R.C. et al., 2002; Guessous I. et al. 2015; Potter G.D.M. et al., 2016; Vetter C. et al. 2017; Leyvraz M. et al., 2018]. К последним, в свою очередь, относятся нейрогуморальные механизмы: циклический характер синтеза мелатонина и активности симпатoadренальной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, тиреоидной систем, суточные колебания концентрации компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и вазоактивных эндотелиальных факторов [Малиновская Н.К. с соавт., 2004; Portaluppi F. et.al, 1996, Elherik K. et al. 2002, Fukuda M. et al. 2012].

Центральным водителем циркадных ритмов, синхронизированных с циклом сон-бодрствование, является группа пейсмейкеров, образующих супрахиазматическое ядро гипоталамуса (SCN), расположенное непосредственно над зрительным перекрестом. В вентролатеральной части SCN выделяют “ядро”, а дорсомедиальные отделы формируют его “оболочку”. Нейроны “ядра” SCN получают информацию о степени освещенности от внутренних фоточувствительных ганглионарных клеток сетчатки (ipRGCs) по моносинаптическому ретиногипоталамическому тракту [Moore R.Y. et al., 2002]. Дополнительными модулирующие импульсы к SCN поступают от латерального коленчатого тела по геникулогипоталамическому пути и от нейронов ядра шва по серотонинергическому тракту [Петрова А.А. с соавт., 2017]. Эфферентные импульсы от пейсмейкерных клеток SCN поступают в паравентрикулярное ядро гипоталамуса, далее по преганглионарным нейронам симпатической вегетативной нервной системы, расположенным в верхних грудных сегментах спинного мозга,

ГАМК-опосредовано передаются на постганглионарные нейроны верхнего шейного узла, а симпатические постганглионарные адренергические волокна иннервируют эпифиз. Синтез и секреция мелатонина клетками шишковидной железы в условиях повышенной освещенности подавляется в связи с прекращением высвобождения норадреналина из терминалей аксонов, формирующих адренергические волокна [Жернакова Н.И., 2005; Левин Я.И., 2007; Датиева В.К. и др., 2013; Датиева В.К. и др., 2015; Simonneaux V., 2003; Claustrat B. et al., 2015; Yamamura H. et al., 2018; Zhang J. et al., 2018].

Мелатонин участвует в формировании циркадного ритма АД за счет прямых эффектов на стенку артерий и кардиомиоциты [Ekmekcioglu C., 2006; Peliciari-Garcia R.A. et al, 2011]. Кроме того, он регулирует синтез катехоламинов мозговым веществом надпочечников и тем самым оказывает модулирующие влияния на центральное звено барорефлекса [Kitajima T. et al., 2001]. У большого количества людей со сглаженным циркадным ритмом АД определяется низкая концентрация мелатонина в плазме крови и 6-сульфатоксимелатонина в моче [Jonas M. et al, 2003; Zeman M. et al, 2005; Smolensky M.H. et al., 2015]. Клинические исследования показывают, что назначение мелатонина пациентам с гипертензией приводит к значимому снижению средних ночных значений систолического и диастолического давления без изменения структуры сна [Scheer F.A., 2004; Grossman E. et al., 2011]. Однако установлено, что наряду с эндотелий-протективным и вазодиалатационным действием, мелатонин выступает и как сосудосуживающий агент [Pandi-Perumal S.R., 2008]. Это связано с тем, что в сосудистой стенке выявлено две функционально различные субпопуляции высокоаффинных метаботропных рецепторов к мелатонину: MT1 и MT2, за счет которых реализуются вазомоторные свойства гормона [Dubocovich M.L., 2005]. В низких концентрациях мелатонин вызывает активацию MT1-рецепторов, приводя к вазоконстрикции. В высоких концентрациях происходит связывание мелатонина с MT2 рецепторами, которые в свою очередь опосредуют вазодилатацию [Арушанян Э. Б. с соавт., 2008; Tunstall R.R. et al., 2011]. Кроме того, существует два рецептор-независимых механизма изменения тонуса сосудов мелатонином. В

первом случае мелатонин препятствует формированию кальций-кальмодулинового комплекса в гладкомышечных клетках сосудов путем снижения внутриклеточной концентрации кальция, что приводит к вазодилатации. Напротив, снижение концентрации кальция в эндотелиальных клетках и ингибирование NO-синтазы опосредует вазоспазм. В целом, концентрационно-зависимые эффекты мелатонина участвуют в формировании циркадного ритма АД, синхронизированного с циклом сон-бодрствование. Кроме того, мелатонин опосредованно регулирует сердечную деятельность, снижая симпатические влияния [Pechanova O. et al., 2016].

Центральный водитель биоритмов определяет суточную цикличность синтеза и секреции вазоактивных факторов и тем самым формирует циркадный ритм сосудистого тонуса. SCN через гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось регулирует светозависимое высвобождение глюкокортикоидов, которые потенцируют чувствительность артерий к катехоламинам и супрессируют продукцию вазодилататоров (простациклина, оксида азота) эндотелием, тем самым способствуя вазоконстрикции [Yang S. et al., 2004].

Наряду с SCN в ритмообразовании участвуют периферические пейсмейкеры. Молекулярные механизмы биоритмов основаны на работе генов - "clockgenes", из которых *Per1*, *Bmal1*, *Cry1*, *Cry2* рассматриваются как основные маркеры циркадианных часов [Buhr E. D. et al., 2013; Takahashi J. S., 2017; Ono D. et al., 2017]. Работа тканевых пейсмейкеров основана на циклах транскрипции-трансляции этих генов. Суточный паттерн синтеза и секреции норадреналина и адреналина находится под контролем SNC (через симпатoadреналовую систему) и периферических пейсмейкеров [Curtis A.M., 2007], а тканевые часы, локализованные в эндотелиальном и гладкомышечном слое артерий, модулируют чувствительность α -адренорецепторов к вазоактивным веществам, тем самым формируя циркадианный ритм АД, в основе которого лежит изменение тонуса периферических сосудов [Masuki S. et al., 2005].

Еще одним мощным осциллятором 24-часовых колебаний системного АД является ангиотензин-2. При рассмотрении ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) можно выделить следующую циркадианную программу:

активность компонентов РААС постепенно возрастает в середине сна и снижается поздним вечером. Пик активности ренина в плазме и концентрации ангиотензина 2 приходится на раннее утро, объясняя утренний подъем АД [Marc Y. et al., 2011]. Таким образом, сочетанное влияние экзогенных и эндогенных осцилляторов формирует нормальный циркадный ритм АД, обеспечивающий адекватное кровоснабжение органов и тканей в зависимости от потребностей организма.

Суточный ритм АД обладает сложной почасовой структурой и высокой изменчивостью. В связи с этим в клинической практике наиболее распространенным стал анализ двухфазного суточного ритма АД день/ночь, который синхронизирован с циклом сон-бодрствование и обладает определенной стабильностью. Существует четыре суточных профиля систолического и диастолического АД, для определения которых рассчитывается степень снижения АД в ночное время по сравнению с его среднедневным уровнем. Оптимальным считается снижение АД в ночное время на 10-20% относительно среднего дневного уровня, что обусловлено слаженной работой экзогенных и эндогенных осцилляторов [Fabbian F. et al., 2013; Smolensky M.H. et al., 2017]. В англоязычной литературе людей с таким циркадным паттерном относят к группе “dipper” [Weber M.A. et al., 1994]. При снижении АД ночью менее, чем на 10%, говорят о недостаточном ночном снижении АД (“non-dipper”) и сглаженности циркадного ритма [O'Brien E. et al., 1988; Pickering T.G. et al., 1990; Stergiou G. S. et al., 2012]. Разница между средними дневными и ночными значениями АД более 20% указывает на его чрезмерное снижение и людей с таким профилем относят к группе «over-dipper». Четверный суточный профиль – «night peaker», характеризуется повышением АД во время сна. Систолическое и диастолическое АД может демонстрировать разный суточный профиль, поэтому у человека возможно 16 вариантов их сочетаний, 12 из которых свидетельствуют о диспропорциональности суточного ритма АД [Котовская Ю.В., 2003]. Причинами недостаточного снижения могут быть как изменение внутренней структуры циркадного биоритма АД, которое сопровождается сдвигом акрофазы в более позднее время, так и снижение вариабельности АД [Тихонов П.П., 2007]. Существует определенная

генетическая предрасположенность к изменению суточного профиля АД. Оптимальная степень ночного снижения характеризуется наличием аллеля D, генотипа DD гена ACE и генотипа 4a/4b гена эндотелиальной синтазы оксида азота. В то время как недостаточное ночное снижение АД у взрослых ассоциировано с наличием аллеля I, генотипа II и генотипа 4b/4b гена данного фермента, а также с разным типом реактивности вегетативной нервной системы [Хасанова Д., 2009; Чугунова Д.Н., 2010].

По результатам ряда исследований было показано, что у пациентов со сглаженным суточным паттерном АД, повышен риск развития АГ и ее осложнений в виде гипертрофии левого желудочка и цереброваскулярной патологии. Снижение АД во время сна более, чем на 20%, считается чрезмерным и может приводить к нарушению кровоснабжения миокарда и структур ЦНС [Машин В.В. с соавт., 2013]. Возможно и противоположное проявление рассогласования между ритмом сон-бодрствование и показателями гемодинамики - ночное повышение АД. Десинхронизация биологических ритмов приводит к напряжению механизмов адаптации, направленных на поддержание физиологических функций в пределах нормы для обеспечения адекватной жизнедеятельности [Губин Д.Г. с соавт., 2003; Костенко Е. В., 2013]. Рассогласование и изменение структуры биоритмов не являются самостоятельной патологией, а рассматриваются как донозологические состояния, свидетельствующее о нарушении системы регуляции физиологических функций и риске развития ССЗ [Sato M. et al., 2014]. В связи с этим, на современном этапе развития фундаментальной и клинической медицины, совершенствование методов, позволяющих длительно регистрировать показатели ССС, подходов к их интерпретации, а также изучение циркадной организации параметров ССС являются актуальными направлениями в биомедицинских исследованиях.

1.2 Особенности функционирования сердечно-сосудистой системы: гендерный и возрастной аспекты.

Согласно результатам многочисленных физиологических и клинко-эпидемиологических исследований, параметры, характеризующие работу

сердечно-сосудистой системы, являются динамическими показателями, зависят от возраста, а также имеют определенные особенности у мужчин и женщин [Harvey R.E., 2016; Michael J. Joyner et al., 2016; Jardim T.V. et al., 2018]. Это в свою очередь связано с рядом антропометрических особенностей организма мужчин и женщин и с процессами становления регуляторных механизмов в разные периоды онтогенеза. Женщины в среднем ниже ростом и имеют меньший индекс массы тела, но в тоже время больший процент жировой массы по сравнению с мужчинами того же возраста [Ливенцева М.М., 2013]. Кроме того, женщины обладают меньшим объемом циркулирующей крови, гематокритом и их сердце меньшего размера, что непосредственно сказывается на величине сердечного выброса и АД [London G.M. et al., 1995]. Однако половые различия в функционировании ССС проявляются не с самого рождения. Пубертат – критический период онтогенеза, в том числе и для сердечно-сосудистой системы [Никитина Л.Н., 2013]. Морфофункциональные изменения сердца, а именно увеличение толщины миокарда, а также становление его электрофизиологических характеристик, которые обеспечивают условия для реализации сократительной функции и поддержания величины сердечного выброса на адекватном для потребностей растущего организма уровне, происходит неравномерно, особенно во время полового созревания. Величина АД у детей зависит от возраста. У новорожденных средние значения САД составляют в среднем около 70 мм рт. ст., а к первому году жизни оно достигает 90 мм рт. ст. Интенсивное увеличение АД происходит в первые 2–3 года жизни ребенка и во время полового созревания. Повышение АД с возрастом связывают с увеличением ударного и минутного объема крови, а также удельного периферического сопротивления, что связано с увеличением длины резистивных сосудов, снижением растяжимости и повышением ригидности стенок артериол, и усилением тонуса гладких мышц сосудов [Антонова О.А., 2006]. У детей в возрасте от 10 до 13 лет увеличивается роль ударного объема по сравнению с частотой сердечных сокращений в поддержании минутного объема кровообращения. При этом анатомический рост миокарда и изменение его морфофункциональных параметров, которые создают условия для увеличения сократительной и насосной функции и

возрастания сердечного выброса, с возрастом и по мере полового созревания происходят неравномерно, скачкообразно [Безруких М.М., 2011; Васильева Р.М., 2011; Himmelmann A. et al., 1994]. У девочек отмечается более раннее, по сравнению с мальчиками, начало периода полового созревания [Косованова Л.В. с соавт., 2003]. Так, по данным Коровянской Т.М. и Склярской Н.А. (2016) среди девочек 10-12 лет регистрируется наибольший процент лиц с тахикардией, в то время как у большинства 14-15-летних девочек в период сниженного темпа полового созревания наблюдается стабилизация ЧСС и увеличении доли лиц с нормокардией и брадикардией, что указывает на возрастные изменения вегетативных влияний на хронотропную функцию сердца, которые проявляются в уменьшении симпатических влияний по мере взросления [Дёмин Д.Б. и др., 2015; Коровянская Т.М., Склярской Н.А., 2016].

Согласно данным Michael J. Joyner et al. (2016) различия в уровне АД у мужчин и женщин могут быть связаны с половыми особенностями нервной регуляции АД [Michael J. Joyner et al., 2016]. Вегетативная нервная система (ВНС) играет ключевую роль в регуляции деятельности ССС. Согласно Dart A.M. et al. (2002) и Sharma A. (2017) мужчинам свойственен сдвиг в сторону симпатического контура регуляции по сравнению с женщинами, что отчасти может быть связано с разным влиянием мужских и женских половых гормонов на активность отделов ВНС [Dart A.M. et al., 2002; Sharma A., 2017]. В центральной нервной системе обнаружены рецепторы к половым гормонам, а синтез и метаболизм катехоламинов и ацетилхолина в периферических и центральных нейронах модулируется как эстрогенами, так и андрогенами [Иловайская И. А., 2008; Кузнецов А.П., 2016]. Согласно исследованиям Saleh M.C. et al. (2000), внутривенное или интрацеребральное введение эстрогена приводит к усилению тонуса блуждающего нерва, подавляет эфферентную активность симпатических нервов и повышает плотность и чувствительности мускариновых рецепторов [Saleh M.C. et al., 2000]. Эстрогены снижают чувствительность адренорецепторов к катехоламинам [Ливенцева М.М., 2013]. Кроме того, эстрогены потенцируют обратный захват холина и повторный синтез ацетилхолина, способствуя

повышению активности парасимпатического контура регуляции у женщин (Карева Е.Н., 2012). Половые различия ВНС у детей в препубертатный и пубертатный период могут быть связаны как с гетерохронностью полового созревания у мальчиков и девочек, так и различными эффектами половых гормонов на активность симпатического и парасимпатического контуров регуляции [Адамовская О.Н. с соавт., 2015]. В нервных центрах, ответственных за регуляцию ССС, обнаружены нейроны, в которых представлены ядерные рецепторы к эстрогену, а также участки связывания с тестостероном и прогестероном на мембране [Simerly R.V. et al., 1990]. Тестостерон активирует тирозин-гидроксилазу, тем самым потенцируя синтез катехоламинов. Однако половые различия в активности отделов ВНС отсутствуют в препубертатный период, а наиболее выраженными становятся в пубертатный и постпубертатный период развития, что подтверждает предположение о ключевой роли половых гормонов в преобладании симпатического контура регуляции у юношей и парасимпатического у девушек [Bedi M. et al., 2016].

По данным эпидемиологических исследований существует различия по распространенности, характеру течения, факторам риска и восприимчивости к схемам лечения ССЗ у мужчин и женщин, что указывает на высокую роль половых гормонов в регуляции АД и развитии АГ [Магкаева О.В. с соавт., 2017; Vitale C. et al. 2010]. Согласно ряду исследований, эстрогены обладают кардиопротективным действием, стимулируя экспрессию β 1-адренорецепторов в миокарде желудочков [Grohé C. et al., 1997; Thawornkaiwong A. et al. 2003; Chu S.H. et al., 2006]. Кроме того, женские половые гормоны участвуют в поддержании внутриклеточного гомеостаза кальция через влияние на L-тип Ca^{2+} каналов, влияют на обратный захват кальция саркоплазматическим ретикулумом и модулируют чувствительность миофиламентов к Ca^{2+} [Johnson B.D. et al., 1997; Wattanapernpool J. et al., 2000; Vupha-Intr T. et al., 2006]. В настоящее время доказано благоприятное влияние женских половых гормонов на эндотелиальную функцию и на тонус артериол. Эстрогены обладают вазодилатационным действием на сосудистую стенку, что в свою очередь может быть связано со снижением

входящего кальциевого тока и стимуляцией выходящего тока калия, а также стимуляцией образования NO-синтазы и выделения оксида азота эндотелием [Collins P. et al., 1995; Valverde M.A. et al., 1999; Tsang S.Y. et al., 2004; Haynes M.P. et al., 2002]. Прогестерон обладает вазоактивными свойствами, однако в литературе встречаются противоречивые данные относительно направленности его эффектов [Crews J.K. et al., 1999; Cutini P. et al., 2009]. Согласно экспериментальным данным, прогестерон, с одной стороны, стимулирует синтез оксида азота, экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота и ее активность [Simoncini T. et al., 2004]. В свою очередь под действием андрогенов стимулируется продукция сосудосуживающих факторов эндотелием [Chistiakov D.A. et al., 2018]. Определенный вклад в гендерные различия регуляции уровня АД вносит ренин-ангиотензин-альдостероновая система [Fischer M. et al., 2002; Keller K. M., 2016]. Таким образом, разный гормональный фон у мужчин и женщин, становление которого наиболее активно в период полового созревания, лежит в основе гендерных различий физиологии сердечно-сосудистой системы.

1.3 Центральное (аортальное) давление и показатели ригидности сосудистой стенки в диагностике функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

В настоящее время трудно представить первичный осмотр пациента без оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы, а именно измерения АД. Впервые АД было измерено инвазивно методом прямой манометрии в бедренной артерии лошади в 1733 году Стефаном Хейлсом [Цырлин В.А. с соавт., 2016; Felts J.H. 1977]. Методы измерения АД претерпевали изменения и в 1828 году J. L. M. Poiseuille получил золотую медаль Королевской академией медицины Франции за использование U-образного ртутного манометра для измерения АД, а в 1847 году К. Ludwig изобрел графический метод регистрации АД с помощью кимографа. В современной медицине инвазивный метод измерения АД не претерпел существенных изменений и в основном используется в

кардиохирургии для измерения давления в полостях сердца, а также при валидации новых методов измерения АД. Первым неинвазивным способом измерения АД стал осциллометрический метод, предложенный в 1876 году физиологом Е.Мареу. В основе метода лежит применение водного плетизмографа, который создает регулируемое давление сдавливания. В 1935 году при участии Н. Н. Савицкого был разработан и научно обоснован новый метод записи и анализа осциллограмм на основе чувствительного оптического дифференциального манометра с общей мембраной между двумя камерами.

Одновременно с этим развивался и другой метод измерения АД - пальпаторный. В 1876 году S.Basch представил аппарат, состоящий из манометра и резинового баллона с водой, который врач располагал над артерией. Дистальнее места наложения баллона пальпировалась артерия, а на баллон производилось нажатие. За систолическое АД принималось давление, при котором пульсация артерии исчезала. В 1896 году S.Riva-Rocci в качестве модификации предложил использовать охватывающую компрессионную манжету и вертикальный ртутный манометр [Рогоза А.Н. с соавт., 2005]. В дальнейшем именно манжета Riva-Rocci легла в основу аускультативного метода измерения АД, предложенного Н.С.Коротковым, который в настоящее время является наиболее надежным и распространенным в клинической практике неинвазивным методом измерения АД. В основе идеи Н. С. Короткова лежит постановка стетоскопа над брахиальной артерией в локтевой ямке, дистальнее манжеты Рива-Роччи [Артемова Н.М. с соавт., 2012].

Технологический прогресс привел к появлению новых цифровых методов обработки данных и со временем осциллометрический и аускультативный методы измерения АД легли в основу автоматических систем. Модифицированный метод Е.Мареу лег в основу первого автоматического прибора для измерения АД, созданного в 1976 году фирмой Criticon. Метод длительной неинвазивной регистрации в кардиологической практике в первую очередь ассоциируется с Норманом Холтером, который в 1961 году опубликовал первую статью о длительной регистрации ЭКГ: «Новый метод исследования сердца». [Holter N.J.,

1961]. Ученый участвовал в создании первого портативного ЭКГ-регистратора и способствовал развитию дистанционного мониторинга [Рассадина А.А. с соавт., 2013]. В дальнейшем начинают разрабатываться системы для длительной регистрации АД, так как именно непрерывный мониторинг позволяет выявить биологический ритм данного показателя, а также его связь с поведенческой активностью человека. В настоящее время для длительной регистрации (от 1 часа до нескольких суток) используются приборы, в основе которых лежит осциллометрический метод автоматического измерения АД. Использование суточного мониторирования АД позволило определить изменения уровня АД в зависимости от времени суток в норме и при патологии [Губин Д.Г., 2000]. Современные математические алгоритмы и аппаратные системы позволяют совмещать анализ параметров ригидности артерий и аортального давления с суточным мониторированием периферического АД с использованием математических алгоритмов, тем самым предоставляя более полную информацию о функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы.

Измерение центрального артериального давления (ЦАД) и анализ функционального состояния сосудов разного калибра в последние годы привлекает все больше внимания исследователей. Давление в аорте и артериальная ригидность рассматриваются в качестве независимых факторов риска манифестации АГ и повреждением органов – мишеней и являются более точными предикторами по сравнению с брахиальным давлением [Vlachopoulos C. et al., 2010; Ryder J. R. et al., 2017]. В детской популяции измерение и оценка ЦАД на данный момент находится на стадии внедрения [Wang K. L. et al. 2009]. Систолическое и диастолическое давление в аорте могут быть рассчитаны с помощью обратной передаточной функции и контурного анализа пульсовой волны, зарегистрированной на уровне лучевой, сонной или плечевой артерии [Natarajan K. et al., 2017; Gao M. et al. 2016].

Эффективность работы ССС зависит не только от состояния сердечной мышцы, но и от реализации демпфирующей функции магистральных артерий, которая обеспечивает преобразование пульсирующего кровотока в непрерывный. Ударная (прямая) пульсовая волна генерируется на уровне аорты и

распространяется по артериальному руслу, по ходу которого на нее наслаиваются отраженные волны, приводя к увеличению ее амплитуды. У подростков артерии крупного калибра обладают высокой эластичностью, что приводит к разнице между периферическим АД на уровне плечевой или лучевой артерии и в восходящей аорте [Senzaki H. et al., 2002]. Разница между величиной центрального и периферического артериального давления (АД) - феномен амплификации, зависит от эластических свойств аорты и крупных артерий, а также от удаленности места измерения периферического АД от аорты: чем больше расстояние, тем больше величина амплификации. Физиологический смысл амплификации периферического АД заключается в препятствии угасанию волны давления в целях обеспечения адекватного капиллярного кровотока и перфузии тканей [Данилюк Л.В. с соавт., 2017]. Этот феномен может также проявляться в виде изолированного повышения периферического систолического давления при нормальных значениях центрального давления [Посохов И. Н., 2015]. O'Rourke (2000) был первым, кто обнаружил это у здоровых юношей и называл его "ложной систолической гипертензией", рассматривая как доброкачественное состояние. Однако, несмотря на то, что значения амплификации пульсового давления в молодом возрасте при ложной гипертензии не сильно превышают таковые у нормотоников, ударный объем у них значительно выше, что является одним из факторов, который может способствовать трансформации изолированной систолической АГ в стабильную гипертонию [McEniery C.M , 2014]. Дети подросткового возраста с изолированной элевацией брахиального САД не требуют медикаментозной терапии, однако должны находиться под наблюдением у врача-педиатра, так относятся к группе риска развития АГ [Lurbe E. et al., 2016; Dong Y. et al., 2019].

На рисунке 1.1 представлен пример анализа сфигмограммы. Первый систолический пик обусловлен сердечным выбросом и характеризует прямую волну, второй систолический пик связан с отраженной волной [Милягин В.А. с соавт., 2009; Miyawaki Y., 2004].

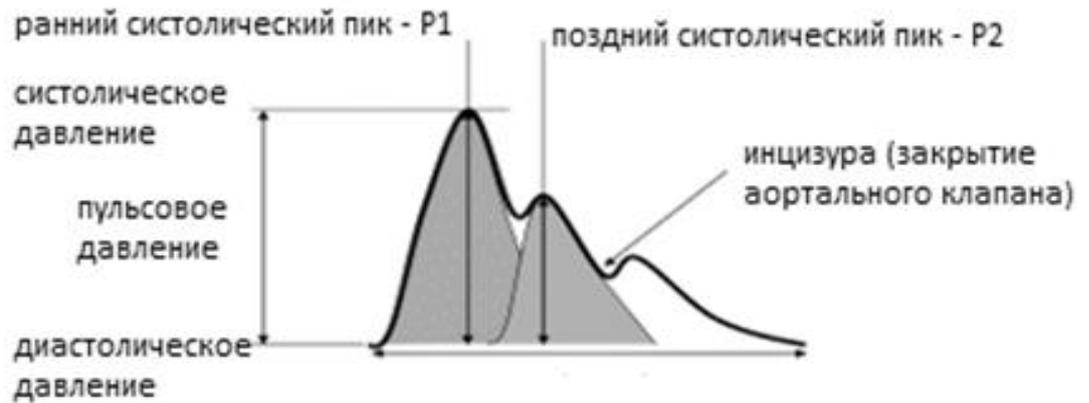


Рисунок 1.1 – Анализ пульсовой волны

Между амплитудой прямой волны и ударным объемом существует прямопропорциональная зависимость, в то время как при увеличении ЧСС, напротив, наблюдается уменьшение амплитуды. Кроме того, одним из факторов, влияющих на амплитуду первого пика, является рост человека [Laurent S., 2006].

Возвращение отраженной волны к основанию аорты происходит преимущественно в начале диастолы и способствует поддержанию пропульсивных свойств ССС и адекватного коронарного кровотока [Mackenzie I.S., 2002; Nichols W.W., 2005]. Генерация отраженных волн происходит на уровне бифуркаций крупных артерий, на периферии - в области резистивных сосудов. Повышение тонуса артериол приближает точки отражения к аорте и приводит к более ранней генерации ретроградных пульсовых волн [Levy B.I. et al., 2001; Struijker-Boudier H.A. et al., 2003]. При снижении демпфирующих свойств магистральных артерий и повышении жесткости сосудов мышечного типа отраженные волны возвращаются во время систолы и приводят к повышению систолического давления в аорте, снижению диастолического давления и, соответственно, повышению пульсового давления [Kowalski R.R., 2018].

Под жесткостью (ригидностью) артерий понимается величина, отражающая способность сосудистой стенки к сопротивлению и деформации [Zieman S. J., 2005]. Ригидность сосудистой стенки обеспечивается специфическими морфофункциональными характеристиками артерий. Стенка артерии состоит из интимы (эндотелий и внутренняя эластическая мембрана), медиа и адвентиции. В

зависимости от строения средней оболочки выделяют артерии эластического и мышечного типа [John E. Hall., 2015]. Аорта и ее крупные ветви относятся к артериям эластического типа. Медиа магистральных артерий состоит из циркулярных слоев, образованных эластической тканью, которые соединены небольшим количеством косорасположенных коллагеновых волокон и гладкомышечных клеток. Доля гладкомышечных элементов в аорте составляет около 25%. Напротив, в артериях среднего и мелкого калибра медиа примерно на 60% образована спирально расположенными слоями гладкомышечных клеток. Адвентиция также обладает модулем упругости за счет наличия в своем составе коллаген-эластических мембраноподобных структур, обеспечивая ее основную функцию - сопротивление растяжению стенки сосуда [Морман Д., Хеллер Л. 2000].

Говоря о структурной основе ригидности артерий, необходимо остановиться на двух основных фибриллярных белках – коллагене и эластине. В аорте и магистральных сосудах преобладает эластин, в дистальных сосудах – коллаген. Фибриллы коллагена обладают меньшей растяжимостью, оказывают большее сопротивление при растяжении, обладают большим модулем упругости Юнга (примерно в 3 тысячи раз больше, чем у эластина), поэтому, чем дистальнее артерия, тем выше ее жесткость. Если рассматривать модуль Юнга гладкомышечного слоя, то он зависит от состояния сосуда – при вазоконстрикции и вазодилатации он значительно изменяется. В основе механических и функциональных различий артерий лежит не только абсолютное содержание белков, но и их соотношение. Так, в грудной аорте соотношение эластина/коллаген составляет 2-1,5, а в артериолах – примерно 0,5. В случае повышения производства атипичного коллагена, снижении количества нормального эластина, гипертрофии гладких мышц, инфильтрации гладкомышечных клеток макрофагами и мононуклеарными клетками, повышении концентрации матриксных металлопротеиназ эластические свойства магистральных и дистальных артерий нарушаются, что проявляется в повышении сосудистой жесткости [Mathiassen O.N. et al., 2007].

Ригидность артерий среднего калибра (плечевая артерия), помимо структурных особенностей, модулируется сосудистым тонусом, который находится под контролем эндотелия, симпатического отдела вегетативной нервной системы, РААС [Giannattasio C. et al., 1996; Giannattasio C. et al., 2005; Mäki-Petäjä K. M. et al., 2016].

Особенности формы пульсовой волны в зависимости от локализации представлены на рисунке 1.2.



Рисунок 1.2 – Форма пульсовой волны на уровне сонной, плечевой и лучевой артерии.

Форма пульсовой волны на уровне плечевой артерии за счет амплификации имеет большую амплитуду и острый пик, чем таковая в аорте или сонной артерии, а второй систолический пик регистрируется после первого и может наслаиваться на инцизуру. Отраженные волны от бифуркации аорты возвращаются раньше, поэтому амплитуда первого и второго систолического пика на уровне магистральных артерий отличаются в меньшей степени [Милягин В.А., 2009].

Характеристики прямой и отраженной волны зависят как от величины сердечного выброса и частоты сердечных сокращений, так и от сосудистого тонуса. При вазоконстрикции амплитуда отраженной волны увеличивается, а вазодилатация оказывает противоположный эффект [Конради Г.П., 1973]. Изменение диаметра сосуда происходит при активации симпатического отдела

ВНС и действию вазоактивных гуморальных факторов. Самостоятельная роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса была впервые описана R. Furchgott и J. Zawadzki (1980), которые в своих экспериментах продемонстрировали изменение мышечного тонуса без участия центральных механизмов [Furchgott R. F. et al., 1980]. Изменение тонуса гладкомышечного слоя происходит при механической стимуляции и действии паракринных факторов: оксида азота, ангиотензина II, эндотелина I. Повышение концентрации циркулирующих вазоактивных факторов, функциональная активность эндотелий и гладкомышечных клеток играют значительную роль в изменении механических свойств артерий [Бродская Т. А., 2008].

Оценить вклад отраженных волн в уровень артериального давления можно с помощью контурного анализа пульсовой волны, а именно по индексу прироста систолической волны – индексу аугментации (AIx) (рисунок 1.3).

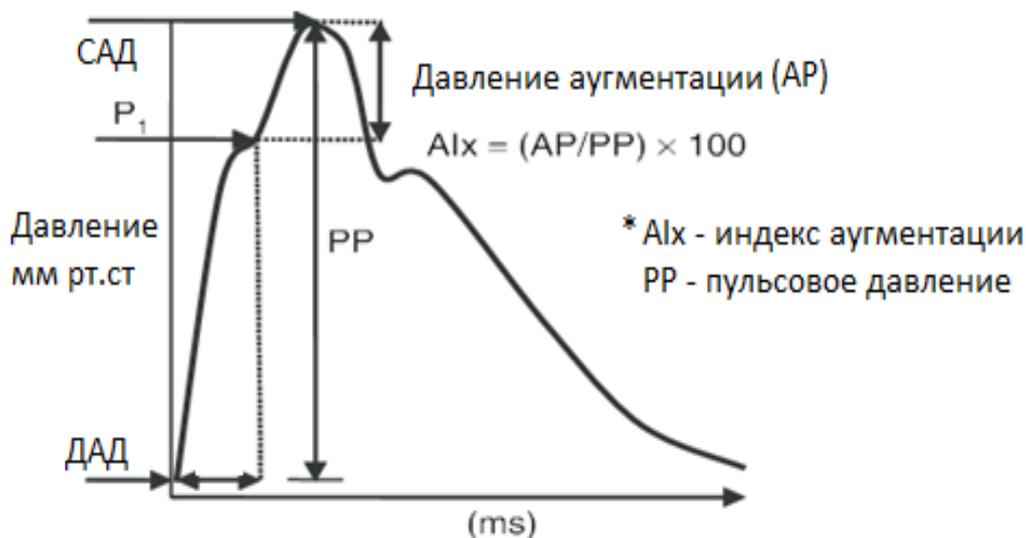


Рисунок 1.3 – Определение индекса аугментации по пульсовой волне.

Данный показатель наряду со скоростью распространения пульсовой волны позволяет оценить структурно-функциональное состояние сосудистой стенки. Так, AIx отражает структурно-функциональные характеристики аорты и периферическое сосудистое сопротивление [Оттева Э.Н., 2012]. Аортальное давление и AIx являются интегрирующими показателями, которые определяются структурно-функциональным состоянием ССС на всем протяжении от сердца до

микроциркуляторного русла. В работах Brown M. J. (1999) и Tomita H. (2008) была показана достоверная корреляционная связь величины AIx с ростом и частотой сердечных сокращений [Brown M. J., 1999; Tomita H. Et al., 2008]. Согласно исследованиям Кузнецова А.А. (2011), Fantin F. (2007), Kohara K. (2005) значения AIx преобладают у женщин [Кузнецов А.А. с соавт., 2011; Fantin F. et al., 2007; Kohara K. et al., 2005; Yan H. et al., 2014].

На данный момент изучение показателей ригидности артерий активно проводится в рамках клинических исследований при участии пациентов с разной патологией, в то время как лишь ограниченное число авторов описывают данные показатели у здоровых людей, особенно младших возрастных групп [Моисеева С.Л. с соавт., 2010; Темирсултанова Т.Х. с соавт., 2010; Болотова Н.В. с соавт., 2014; Бородкин А.В. и др., 2015; Евсеева М.Е. с соавт., 2015]. В работе Хидвеги Е. В. с соавторами (2013) были представлены референтные значения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) в группе практически здоровых детей от 3 до 18 лет. По данным авторов резкое увеличение СРПВ наблюдается у девушек в 10 лет и у юношей в 12 лет, что авторы объясняют разным временем начала пубертатного развития [Хидвеги Е. В. с соавт., 2013]. Филичкин Д.Е. (2010) описал возрастную динамику AIx в группе от 16 до 86 лет, показав постепенное увеличение значение данного показателя с возрастом, однако, формирование возрастных подгрупп привело к объединению участников исследования от 16 до 18 лет, что не дает возможности оценить динамику данного показателя у юношей и девушек [Филичкин Д.Е., 2010].

Что касается связи суточного профиля артериального давления и показателей ригидности сосудистой стенки, то исследования в этой области проводятся в основном при участии взрослых пациентов с разной степенью АГ и другими ССЗ, а существующие публикации по данной теме достаточно противоречивы [Garcia-Donaire J. A. et al., 2010]. Так, Jerrard-Dunne P. et al. (2007) в своей работе показал, что у пациентов с ночным повышением АД - профиль reverse-dipping (night-reakers), отмечается повышенная жесткость артерий, оцененная по величине СРПВ [Jerrard-Dunne P. et al., 2007]. Lekakis J.P. (2005) получили похожие результаты,

показав, что у пациентов с недостаточной степенью ночного снижения АД величина СРПВ была больше, чем у участников исследования с нормальным суточным профилем АД [Lekakis J.P., et al., 2005]. Напротив, Grandi A.M. et al. (2002) в своем исследовании не обнаружили достоверных различий по величине СРПВ у пациентов с разным суточным профилем АД [Grandi A.M. et al., 2002]. Elrakshy Y. M. с соавторами (2013) показали, что изолированное нарушение суточного профиля диастолического АД в виде его недостаточного ночного снижения коррелировало с величиной AIx [Elrakshy Y. M., 2013]. Таким образом в современных литературных источниках недостаточно данных о связи между показателями ригидности сосудистой стенки и степенью ночного снижения АД у здоровых детей, а также о характере суточной динамики AIx, что делает актуальным проведение физиологических исследований в данной области.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика и организация исследования

Диссертационное исследование выполнено на базе кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Исследование проведено в соответствии с основными принципами биомедицинской этики и одобрено Региональным исследовательским этическим комитетом Волгоградской области протокол №239-2016 от 22 января 2016 года.

Научная работа проводилась в несколько этапов согласно дизайну исследования, который был разработан с учетом поставленной цели и задач (рисунок 2.1).



Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Для достижения цели исследования было проведено комплексное обследование 366 детей, из них 179 юношей и 187 девушек, в возрасте от 12 до 17 лет 1-2 групп здоровья.

На первом этапе исследования проводился первичный осмотр и сбор анамнеза. Определение группы здоровья осуществлялось на основе приказа Минздрава РФ №621 от 30 декабря 2003 года “О комплексной оценке состояния здоровья детей”.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст 12-17 лет.
2. 1-2 группа здоровья.
3. ИМТ от 10 до 90 перцентиля.
4. Уровень систолического и диастолического АД <95 перцентиля для соответствующего пола, возраста и роста.

Критерии исключения из исследования:

1. Артериальная гипертензия (АГ), врожденные пороки сердца, нарушение ритма сердца в анамнезе.
2. Патология почек в анамнезе.
3. Среднее значение дневного, ночного и/или среднесуточного уровня АД по данным суточного мониторирования АД превышающее значение 95 перцентиля для соответствующего пола, возраста и роста.
4. Среднее значение индекса времени (нагрузки давлением) для систолического и/или диастолического АД по данным суточного мониторирования АД превышающее 50%.
5. Индекс массы тела (ИМТ) меньше 10 перцентиля и больше 90 перцентиля для соответствующего возраста и пола согласно перцентильным таблицам, разработанным и рекомендованным к использованию Всемирной организацией здравоохранения (<http://www.who.int/childgroth/standards/ru/>).

6. Жалобы на частые пробуждения во время суточного мониторирования АД, ЧСС и ЭКГ.
7. Число успешных измерений АД за весь период суточного мониторирования – менее 70%.
8. Процент артефактных комплексов за 24-часовой период снятия ЭКГ – более 10%.

Участникам исследования и их законным представителям была предоставлена вся необходимая информация о применяемых инструментальных методах диагностики и этапах обследования. Обязательным условием для включения подростка в исследование было письменное информированное согласие на участие в нем [Завидова С.С., 2010].

На втором этапе было проведено:

1. Физикальное обследование и оценка антропометрических показателей: измерение роста, веса, расчет ИМТ, измерение АД в покое аускультативным методом Короткова.
2. Суточное мониторирование артериального давления (АД) и частоты пульса с помощью аппарата VpLab.
3. Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) с использованием прибора Миокард-2.

В день начала суточного мониторирования АД, ЧСС и ЭКГ участникам исследования выдавался дневник, который был разработан в рамках настоящего исследования (приложение 1). За день и в течение мониторирования подростки не должны были употреблять стимулирующих кофеинсодержащих напитков (чай, кофе, кока-кола). Средняя продолжительность участия в исследовании составила 2 дня.

Заключительным этапом исследования было проведение статистической обработки полученных результатов с использованием современных методов биомедицинской статистики, подобранных с учетом поставленной цели и задач.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Физикальный осмотр с оценкой антропометрических данных

На первом этапе исследования проводился первичный осмотр подростков и сбор анамнеза. При изучении анамнеза определялось наличие патологии сердечно-сосудистой, выделительной и репродуктивной систем. Подростки, у которых в анамнезе первичная или вторичная артериальная гипертензия, врожденные пороки сердца, аритмии, а также острая или хроническая патология почек в исследование включены не были.

Сбор антропометрических данных и оценку физического развития подростков для определения возможности включения их в исследование проводили по общепринятой методике [Косенкова Т.В., 2002]. Физикальное обследование включало в себя измерение роста, веса утром натощак, расчет ИМТ по формуле $\text{вес(кг)}/(\text{рост(м)})^2$. Соответствие физического развития возрастной норме определяли по региональным возрастнo-половым нормативам [Латышевская Н.И. с соавт., 2017]. Дети с отставанием физического развития, избыточной массой тела и ожирением были исключены из исследования.

В рамках первичного осмотра определялась окружность плеча с помощью измерительной ленты на уровне середины расстояния между акромиальным отростком лопатки и локтевым отростком. В зависимости от полученного значения окружности плеча каждому участнику исследования подбиралась манжета необходимого размера.

После сбора антропометрических данных всем подросткам после 15-минутного отдыха в положении сидя аускультативно измеряли АД согласно традиционной методике [Орнатский П.П., 1973; Писарев М.А., 2014]. В настоящее время аускультативный метод Короткова остается золотым стандартом неинвазивного измерения АД [Приказ Минздрава РФ № 4 от 24 января 2003 г., Рогоза А.Н. 2003, Тихоненко В.М. 2005]. Измерение АД на уровне плечевой

артерии проводилось трехкратно с интервалом в 3 минуты, после чего рассчитывались среднее арифметическое систолическое и диастолическое АД.

2.2.2 Суточное мониторирование артериального давления.

Для реализации задач исследования и достижения его цели всем подросткам было проведено суточное мониторирование периферического и центрального АД, ЧСС с использованием осциллометрического портативного монитора автоматического измерения АД и частоты пульса в течение суток МнСДП-2 ВРLab с технологией Vasotens (Декларация о соответствии № РОСС RU.PC52. Д00282 от 16 декабря 2015 года). Обработка полученных данных и расчет дополнительных показателей производили при помощи специализированного программного обеспечения ВрLabWin. Прибор МнСДП-2 успешно прошел процедуру валидации согласно протоколу ВHS в педиатрической популяции, имеет класс точности А/А и может быть использован для регистрации АД у подростков [Ledyayev M.Y. et al., 2015].

В основе измерения АД осциллометрическим прибором лежит метод артериальной тонометрии и пульсометрии, который заключается в записи «осциллометрического пульса» во всем диапазоне давлений в манжете путем регистрации пульсации давления (до 5 мм.рт.ст.) в артерии, проходящей под пневматической манжетой [Кишов Р.М., 2014]. Встроенный микропроцессор монитора анализирует график зависимости амплитуд «осциллометрического пульса» от давления в манжете, который называют «осциллометрической кривой» или «колоколом», и определяет значения систолического, диастолического и среднего артериального давления. Среднее гемодинамическое АД считается равным тому давлению в манжете, при котором была зарегистрирована максимальная амплитуда «осциллометрического пульса» (рисунок 2.2) и определяется путем нахождения максимума «колокола» на графике.

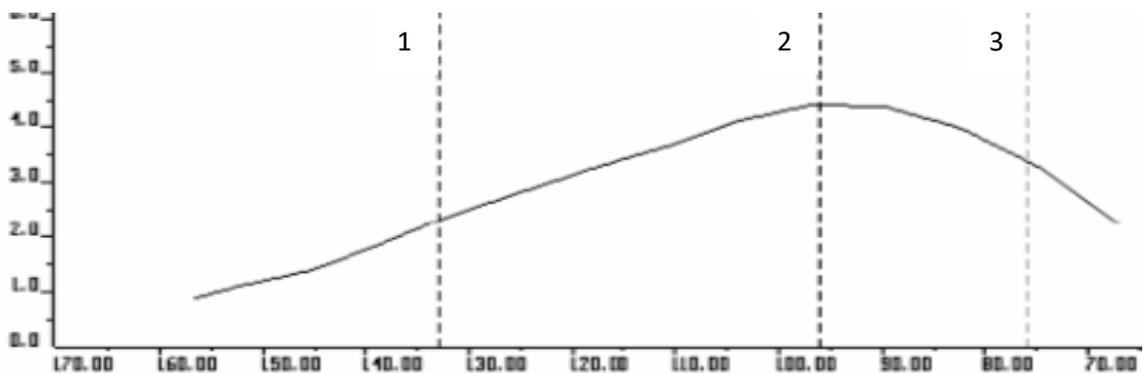


Рисунок 2.2 – Колокол амплитуды пульсаций.
 вертикальные линии – 1- систолическое артериальное давление, 2 – среднее гемодинамическое артериальное давление, 3 – диастолическое артериальное давление.

Далее с помощью специальных алгоритмов анализа вычисляется систолическое артериальное давление по левой части «колокола», а диастолическое давление по правой части.

Суточное мониторирование АД проводилось по следующему алгоритму. Установка монитора начинается с инициализации с помощью соответствующего программного обеспечения и ввода данных об участнике исследования: дата рождения, рост, вес, окружность плеча. Интервалы между измерениями днем, ночью, границы дня и ночи устанавливали с учетом методических рекомендаций по проведению СМАД [Петров В.И. с соавт., 2006; Стародубова А.В. с соавт., 2010, Flynn J.T. et al., 2017]. Выбранный план измерений выглядел следующим образом: дневной период 06.00 – 22.00 с регистрацией давления каждые 15 минут, ночной период 22.00 – 06.00 с регистрацией давления каждые 30 минут. Описанный режим измерений позволяет получить достаточное количество данных для оценки суточной динамики систолического, диастолического, среднего гемодинамического и пульсового АД [Thijs L., 1994; Hanevold C.D., 2017; Lurbe E. et al., 2018].

Перед установкой монитора проводилась беседа с участником исследования, в которой подросткам и их законным представителям была обоснована безопасность и безболезненность измерений, сообщались правила поведения во время измерений АД. Во время мониторирования участники исследования проводили день в привычном для себя ритме. Каждому подростку был выдан

дневник (приложение 1), в котором они указывали время пробуждения и отхода ко сну, физическую активность в течение дня, наличие дискомфорта во время измерений, заполняли анкету для оценки качества ночного сна.

Далее на уровне плеча накладывалась пневматическая манжета, которая подбиралась строго в соответствии с окружностью плеча подростка. Манжетка устанавливалась на левую руку у правой, на правую руку у левой выше локтевого сгиба поверх тонкой футболки так, чтобы между ней и поверхностью плеча проходил указательный палец. Монитор размещался в футляре и закреплялся на уровне пояса с помощью двух лент.

После закрепления прибора проводилось первое измерение для проверки правильности наложения манжеты и установки монитора, последующие плановые измерения проводились автоматически согласно описанному ранее режиму. В ходе суточного мониторинга в приборе сохранялись данные о проведенных измерениях и по завершении 24-часового периода регистрации переносились в персональный компьютер для окончательной обработки и анализа. Если анализ записей в дневнике показывал, что режим сна и бодрствования конкретного подростка отличался от установленных изначально границ дня и ночи, то производилась коррекция периодов суток. По результатам проведенного мониторинга были получены средние значения систолического, диастолического, пульсового и среднего гемодинамического АД за три временных промежутка: день, ночь и сутки.

Циркадный двухфазный профиль АД определяли по степени снижения систолического и диастолического АД в ночное время, что на данный момент является общепринятым методом оценки выраженности суточного ритма АД [А.Н.Рогоза, 2008].

Степень ночного снижения (СНС) рассчитывается по формулам:

$$\text{СНС САД} = ((\text{САД}_{\text{день}} - \text{САД}_{\text{ночь}}) / \text{САД}_{\text{день}}) * 100 \%;$$

$$\text{СНС ДАД} = ((\text{ДАД}_{\text{день}} - \text{ДАД}_{\text{ночь}}) / \text{ДАД}_{\text{день}}) * 100 \%;$$

$$\text{СНС СрАД} = ((\text{СрАД}_{\text{день}} - \text{СрАД}_{\text{ночь}}) / \text{СрАД}_{\text{день}}) * 100 \%;$$

где СНС– степень ночного снижения; САД - систолическое артериальное давление, ДАД –диастолическое артериальное давление, СрАД - среднее гемодинамическое давление.

В зависимости от процента, на который систолическое или диастолическое АД снижается ночью, традиционно выделяют 4 суточных профиля [Леонтьева И.В., 2000]:

1. $10 \% < \text{СНС} < 20 \%$ – оптимальная степень ночного снижения АД (в англоязычной литературе – "dipper");
2. $0\% < \text{СНС} < 10 \%$ – недостаточная степень ночного снижения АД (в англоязычной литературе – "non-dipper");
3. $\text{СНС} > 20 \%$ - чрезмерное ночное снижения АД (в англоязычной литературе – "over-dipper");
4. $\text{СНС} < 0\%$ – повышение АД ночью (в англоязычной литературе – "riser" или "night peaker").

Степень нарушения циркадного ритма АД оценивается следующим образом [Рогоза А.Н., 2005]:

$7\% < \text{СНС} < 10 \%$ и $20 < \text{СНС} < 23 \%$ – пограничное изменение суточного ритма АД;

$0 < \text{СНС} < 7 \%$ и $\text{СНС} > 23 \%$ – выраженное нарушение суточного ритма АД.

2.2.3 Суточное мониторирование аортального давления и показателей ригидности сосудистой стенки.

Для неинвазивной оценки суточной динамики давления в аорте, скорости пульсовой волны в аорте, периферического и центрального индекса аугментации использовали программную технологию Vasotens компании “Петр Телегин”, которая позволяет совмещать анализ параметров ригидности артерий и аортального давления с суточным мониторированием периферического АД. В качестве входных данных используются данные, полученные при измерении АД осциллометрическим методом на уровне плечевой артерии в течение 24-часов. С

помощью математической обработки зарегистрированных осциллограмм и сфигмограмм рассчитываются дополнительные параметры, которые позволяют оценить эластические свойства сосудов за три временных периода: день, ночь, сутки.

В рамках нашего диссертационного исследования анализировались следующие показатели аортального давления и ригидности артерий за три временных периода:

1. Центральное (аортальное) систолическое давление САДао, мм рт.ст.;
2. Центральное (аортальное) диастолическое давление ДАДао, мм рт.ст.;
3. Центральное (аортальное) среднее гемодинамическое давление СрАДао, мм рт.ст.;
4. Центральное (аортальное) пульсовое давление ПАДао, мм рт.ст.;
5. Скорость распространения пульсовой волны в аорте СРПВ (pulse wave velocity), м/с;
6. Периферический (брахиальный) индекс аугментации АІх (индекс прироста пульсовой волны, augmentation index), %;
7. Центральный (аортальный) индекс аугментации АІх-ао (индекс прироста пульсовой волны, augmentation index), %.

Расчет центрального (аортального) давления. Параметры аортального давления определялись неинвазивно по общепринятой методике с использованием обратной передаточной функции [Gallagher D. et al., 2004]. На рисунке 2.4 представлено преобразование периферической пульсовой волны в центральную.

Алгоритм расчета состоит из следующих этапов:

1. Построение функции, которая соответствует усредненной форме изменения давления в a.brachialis (кривая 1).
2. Дискретное преобразование Фурье (DTF) полученной функции;
3. Домножение полученного комплексного спектра на передаточную функцию TF.
4. Обратное дискретное преобразование Фурье (IDTF).

5. Построение функции, которая соответствует усредненной форме пульсаций в восходящей аорте (кривая 2).

Систолическое давление в аорте определяется по максимальному значению на кривой, а диастолическое – по минимальному. Пульсовое давление в аорте рассчитывается как разность между систолическим и диастолическим аортальным давлением.

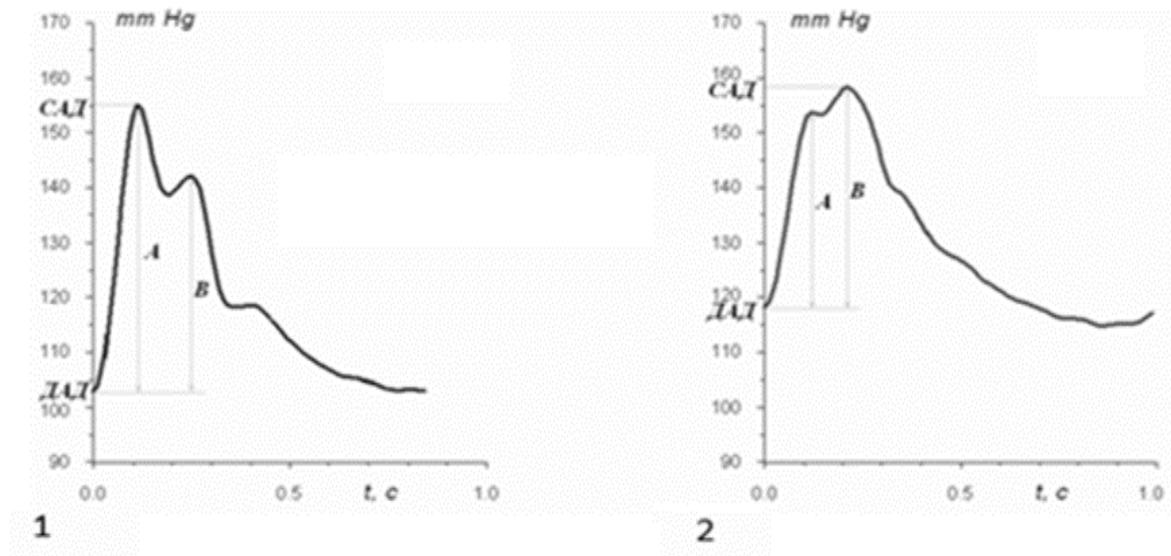


Рисунок 2.3 – Преобразование периферической пульсовой волны в центральную. 1 – усредненная форма пульсаций в плечевой артерии. 2 – усредненная форма пульсаций в восходящей аорте. А – амплитуда 1 систолического пика (прямая волна), В – амплитуда второго систолического пика (отраженная волна).

Расчет скорости пульсовой волны в аорте. Скорость пульсовой волны в аорте в рамках суточного мониторинга АД рассчитывается по времени распространения отраженной волны (рисунок 2.2) согласно формуле:

$$СРПВ_{ао} = К * (2 * L) / RWTТ, \text{ где:}$$

RWTТ – время распространения отраженной волны

L – длина ствола аорты

К – масштабный коэффициент для нормирования полученного значения СРПВ

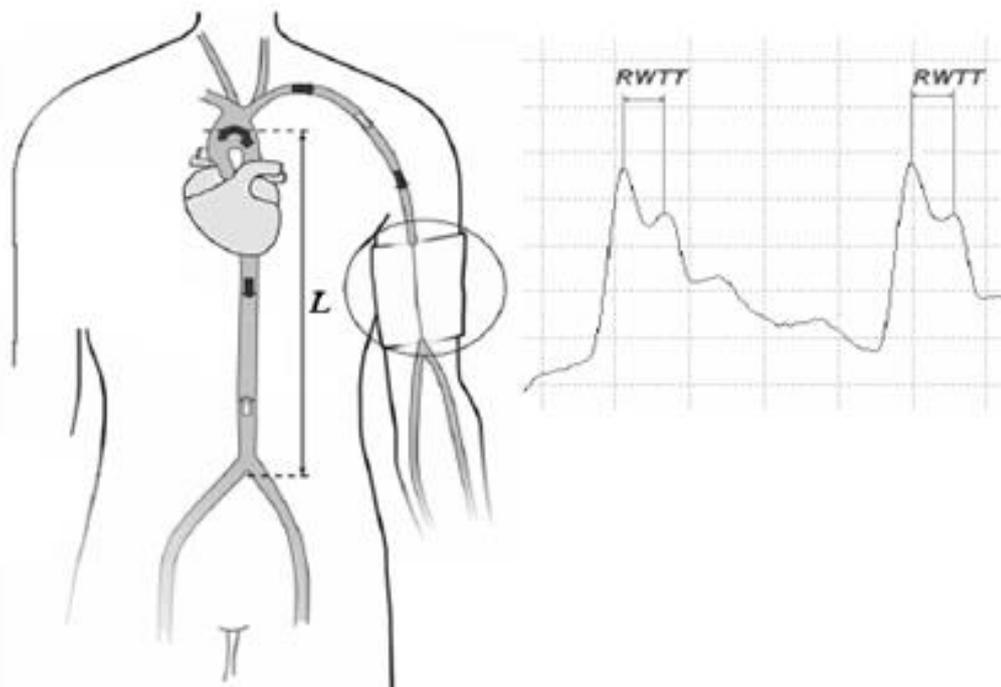


Рисунок 2.4 – Схема отражения пульсовой волны от бифуркации аорты. RWTT – время распространения отраженной волны, L – длина аорты.

Длина аорты у подростков измерялась как расстояние от верхнего края грудины (*sternum incisura jugularis*) до лонной кости (*symphysis pubica*). Полученные значения вносились в программное обеспечение прибора во время его инициализации.

Расчет периферического и центрального индекса аугментации. В рамках комплексной оценки системной артериальной ригидности определялся индекс аугментации (*augmentation index, AIx*), которые позволяет оценить соотношение амплитуд прямой и отраженной пульсовой волны [Stoner L., 2012]. Индекс аугментации измеряется в процентах согласно формуле [Brown M. J., 1999; Crilly M., 2007]:

$$AIx = (AP / PP) * 100\%, \text{ где}$$

AP – давление аугментации

PP – пульсовое давление (амплитуда пульсовой волны).

Определение величины давления аугментации, AIx и амплитуды пульсовой волны проводится с помощью контурного анализа пульсовой волны (рисунок 2.5).

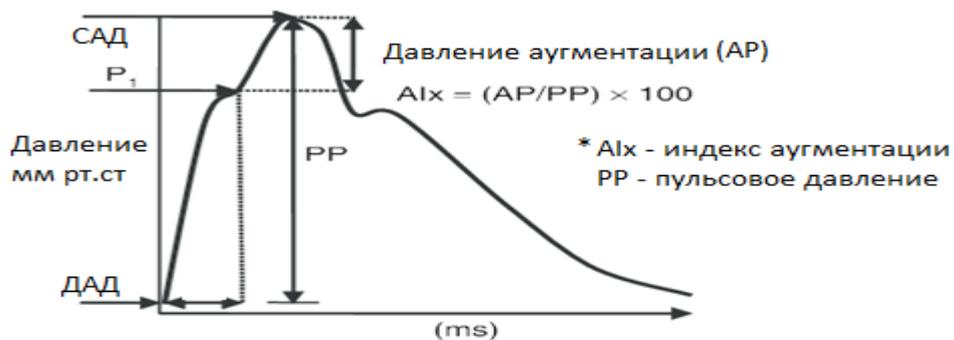


Рисунок 2.5 – Определение индекса аугментации с помощью контурного анализа пульсовой волны.

Индекс аугментации определяется как на уровне плечевой артерии (периферический), так и восходящей аорты (центральный). Учитывая, что обычно амплитуда отраженной волны меньше прямой, в условиях физиологической нормы значения AIx отрицательные.

2.3.4. Суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру

Непрерывная регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) по трем отведениям осуществлялась с помощью комплекса “Миокард-Холтер-2”, который позволяет не только записывать ЭКГ в течение 24 часов, но и проводить ее математический анализ с целью определения variability сердечного ритма (BCP) как характеристики вегетативного тонуса днем, ночью и в среднем за сутки. Выбранный диагностический комплекс позволяет проводить запись ЭКГ одновременно с суточным мониторированием АД прибором BPLab (ООО “Петр Телегин”).

С каждым подростком и его законным представителем перед началом исследования проводился подробный инструктаж о процедуре мониторирования. Установка границ периодов сна и бодрствования проводилась на основе записей в дневнике. Проведение холтеровского мониторирования ЭКГ осуществлялось согласно «Национальным российским рекомендациям по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике» [Макаров Л. М., 2014]. Для решения поставленных задач диссертационного исследования проводилась

трехканальная запись ЭКГ в отведениях V2, V5, aVF. Схема постановки электродов представлена в таблице 2.1

Таблица 2.1 - Наложение электродов для трехканальной записи ЭКГ

Отведение	Положительный электрод	Отрицательный электрод
V2	Красный – IV межреберье слева по среднеключичной линии	Желтый – левая подключичная область $\frac{1}{3}$ ключицы от грудины
V5	Зеленый – V межреберье слева по передней подмышечной линии	Белый – рукоятка грудины справа
aVF	Оранжевый – слева	Голубой – левая подключичная область по середине ключицы
общий электрод: Черный – V межреберье справа		

По результатам мониторинга проводилась оценка основных параметров временного и спектрального анализа ВСР:

1. SDNN (с) – стандартное отклонение полного ряда нормальных интервалов за весь анализируемый период (сутки);
2. RMSSD (с) – среднеквадратичная разница между соседними интервалами RR (день, ночь);
3. LF% – low frequency – мощность спектра волн низкой частоты (медленные волны первого порядка) в % от общей мощности колебаний, диапазон частот от 0,04 до 0,15 Гц (день, ночь);
4. VLF, % – very low frequency – мощность спектра волны очень низкой частоты (медленные волны второго порядка) в % от общей мощности колебаний, диапазон частот от 0,003 до 0,04 Гц (день, ночь);
5. HF, % – high frequency – мощность спектра волн высокой частоты в % от общей мощности колебаний, диапазон частот от 0,15 до 0,4 Гц (день, ночь);
6. LF/HF – индекс вагосимпатического взаимодействия, отражающий баланс симпатических и парасимпатических влияний на сердечный ритм (день, ночь);
7. Циркадный индекс ЧСС – отношение средней дневной ЧСС к средней ночной ЧСС.

Проведение суточного мониторинга ЭКГ считалось успешным, если доля артефактных комплексов за 24-часовой период записи составила не более 10%. У двух юношей данный показатель качества записи составил около 24%, что может быть объяснено нарушением правил ношения прибора. Вышеуказанные подростки были исключены из дальнейшего исследования.

2.3.5 Методы статистической обработки полученных данных

Полученные данные в рамках комплексного обследования участников исследования вносились в единую базу данных, созданную в программе Microsoft Excel 2007. Статистическую обработку полученных данных проводили в программе STATISTICA 6.0, «Stat-Soft, Inc». Статистические методы выбирали с учетом характера распределения исследуемого признака в выборке. Для проверки нормальности распределения использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Непрерывные количественные данные выражались в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, а m – стандартная ошибка среднего в случае нормального распределения; для переменных, распределение которых не соответствовало нормальному, указывали медиану (ME), значения 1 и 3 квартилей. В рамках диссертационного исследования применялись следующие статистические методы обработки данных:

1. Описательная статистика: среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение (SD), стандартная ошибка среднего (m), минимальные и максимальные значения, медиана, значения 1 и 3 квартилей.
2. Непарный t-критерий Стьюдента для сравнения двух независимых выборок при условии нормальности распределения признака.
3. Непарный U – критерий Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок в случае распределения признака отличного от нормального.
4. Однофакторный дисперсионный анализ ANOVA для сравнения более двух групп с апостериорным анализом, включающим post-hoc t-критерий Бонферрони.

5. Критерий Краскела-Уоллиса с апостериорным анализом, включающим post-hoc t-критерий Данна.
6. Критерий корреляции Пирсона для выявления взаимосвязи двух переменных в одной и той же выборке.
7. Критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса для оценки достоверности различий двух или нескольких относительных показателей.
8. Иерархическая кластеризация с построением горизонтальной дендрограммы и кластерный анализ методом к-средних.
9. Множественный регрессионный анализ.
10. Дискриминантный анализ.

Критический уровень статистической значимости p принимался равным 0,05. Применение вышеперечисленных статистических методов исследования позволило показать значимость и достоверность полученных результатов и достигнуть цели диссертационного исследования, посвященного закономерностям формирования циркадного двухфазного профиля артериального давления на основе ритмической организации ригидности сосудистой стенки у здоровых подростков 12-17 лет.

ГЛАВА 3 ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ПОДРОСТКОВ С УЧЕТОМ ДАННЫХ ФИЗИКАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ И КАЧЕСТВА СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АД И ЭКГ

На первом этапе исследования было проведено комплексное обследование 366 подростков, отобранных с учетом критериев включения и исключения. В группу вошли 179 мальчиков и 187 девочек, от 12 до 17 лет (1-2 группа здоровья). Антропометрические данные участников исследования представлены в таблице 3.1. Средний возраст участников исследования составил 14,6 лет, средний рост 1,66 м, средний вес 54,9 кг, средний ИМТ 19,9 кг/м². Физическое развитие подростков, участвующих в исследовании, соответствовало региональной возрастно-половой норме [Латышевская Н.И. с соавт., 2017].

Таблица 3.1 - Антропометрические данные исследуемой группы подростков 12-17 лет

	Mean	min	25 percentile	Median	75 percentile	max	SD	m
возраст	14,6	12	13	15	16	17	1,6	0,08
рост	1,66	1,4	1,59	1,65	1,73	1,92	0,09	0,01
вес	54,9	34	48	53	61	90	9,6	0,5
ИМТ, г/м ²	19,9	16,9	18,1	19,4	21,2	25,1	2,2	0,1

Примечание: Mean – среднее значение, min – минимальное значение, median – медиана, max – максимальное значение, SD – стандартное отклонение, m – ошибка среднего, ИМТ – индекс массы тела.

Окончательное формирование группы исследуемых проводилось с учетом результатов суточного мониторирования АД, ЧСС и ЭКГ. У 3 юношей и 1 девушки средние значения индекса времени (ИВ) были более 50%; у 2 юношей и 1 девушки было получено менее 70% успешных измерений за 24-часа; у 2 юношей процент артефактных комплексов по результатам суточного мониторирования ЭКГ составил в среднем 24%, 2 юноши и 1 девушка отмечали нарушение сна и частые пробуждения, что соответствовало критериям исключения из исследования, так как могло напрямую повлиять на результаты мониторирования. Учитывая вышесказанное, 12 подростков (9 мальчиков и 3 девочки) были исключены из

дальнейшего исследования, и итоговая группа составила 354 подростка (170 мальчиков и 184 девочки).

Для последующего анализа возрастных особенностей исследуемых показателей подростки были разделены на 3 возрастные подгруппы: 12-13 лет, 14-15 лет, 16-17 лет. Распределение участников исследования по подгруппам представлено на рисунке 3.1.



Рисунок 3.1 – Возрастные подгруппы подростков.

Распределение юношей и девушек по возрастным подгруппам было равномерным и достоверно не отличалось согласно критерию хи-квадрат ($\chi^2 = 0.102$, $p > 0.05$).

Возрастная подгруппа 12-13 лет включала в себя 98 подростков (52 девушки и 46 юношей). Средний рост составил $1,59 \pm 0,01$ м, средний вес $49,5 \pm 0,8$ кг, средний ИМТ $19,5 \pm 0,2$ кг/м².

Возрастная подгруппа 14-15 лет была представлена 142 подростками (74 девушки, 68 юношей), средний рост которых был $1,66 \pm 0,01$ м, средний вес $54,4 \pm 0,7$ кг, средний ИМТ $19,6 \pm 0,2$ кг/м².

Возрастная подгруппа 16-17 лет состояла из 114 подростков (58 девушек и 45 юношей) со средним ростом $1,70 \pm 0,01$ м, средним весом $60,2 \pm 0,8$ кг, средним ИМТ $20,7 \pm 0,2$ кг/м².

Как видно из рисунка 3.1, распределение девушек и юношей по подгруппам равномерное, что позволяет проводить между ними сравнительный анализ с целью выявления гендерных и возрастных особенностей величины показателей,

зарегистрированных на последующих этапах исследования. В таблице 3.2 представлены данные физикального осмотра подростков с учетом возрастной подгруппы.

Таблица 3.2 - Данные физикального осмотра подростков с учетом распределения по возрастным подгруппам, $M \pm m$

Параметр	12-13 лет (n=98)		14-15 лет (n=142)		16-17 лет (n=114)	
	девушки (n=52)	юноши (n=46)	девушки (n=74)	юноши (n=68)	девушки (n=58)	юноши (n=56)
Рост, м	1,58±0,01	1,60±0,01	1,63±0,01	1,70±0,01*	1,65±0,01	1,76±0,01*
Вес, кг	48,8±1	50,3±1,3	52,1±0,8	56,8±1,2*	56,3±0,9	64,2±1,2*
ИМТ, кг/м ²	19,5±0,3	19,6±0,3	19,6±0,2	19,5±0,3	20,7±0,3	20,6±0,3
САД, мм рт.ст	115,2±0,9	116,8±0,9	114,5±0,6	119,6±0,8*	116,1±0,8	122,1±0,7*
ДАД, мм рт.ст	69,5±0,6	68,3±0,6	68,3±0,9	69,2±0,6	70,3±0,7	69,7±0,7

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

*- различие между величиной показателя у юношей и девушек внутри возрастной подгруппы достоверно, $p < 0,05$

Сравнительный анализ данных антропометрического обследования у подростков разных возрастных групп показал, что мальчики 14-15 лет были в среднем на 10 см выше, чем 12-13 лет (1,70±0,01м и 1,6±0,01м соответственно, $p \leq 0,01$). Юноши 16-17 лет были на 6 см выше 14-15-летних (1,70±0,01м и 1,76±0,01м соответственно, $p \leq 0,01$). У обследуемых девушек, напротив, разница между возрастными группами была не столь значима. Так, статистически достоверные различия были выявлены только между девочками 12-13 лет и 14-15 лет (1,58±0,01м и 1,63±0,01м соответственно, $p \leq 0,01$), в то время как в 16-17 лет девушки были примерно того же роста, что и 14-15 лет (1,65±0,01 и 1,63±0,01м соответственно, $p > 0,05$).

Сравнительный анализ антропометрических показателей мальчиков и девочек в зависимости от возраста показал, что в подгруппе 12-13 лет девушки и юноши были примерно одного роста и веса. Средние значения уровня САД и ДАД,

измеренные методом Короткова в состоянии покоя, у юношей и девушек этого возраста достоверно не отличались ($p>0,05$). В возрастной подгруппе 14-15 лет юноши были в среднем на 7 см выше, чем девушки, а их вес был в среднем на 4,5кг больше, чем у девушек ($p<0,05$). Средние значения САД в покое у юношей были в среднем на 5 мм рт.ст выше, чем у девушек в возрасте 14-15 лет ($p<0,05$). В возрастной подгруппе 16-17 лет достоверные различия между юношами и девушками были выявлены также по средним значениям роста, веса и САД с достоверно более высокими значениями у юношей ($p<0,05$). Выявленные различия могут быть связаны с пубертатным ростовым скачком у юношей, который проявляется в удлинении как туловища, так и конечностей [Савченков Ю.В. с соавт., 2017].

ГЛАВА 4 ГЕНДЕРНЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО (БРАХИАЛЬНОГО) И ЦЕНТРАЛЬНОГО (АОРТАЛЬНОГО) ДАВЛЕНИЯ У ПОДРОСТКОВ 12-17 ЛЕТ

4.1 Гендерные и возрастные особенности дневного, ночного и среднесуточного уровней брахиального артериального давления.

На первом этапе исследования проводился анализ данных СМАД у здоровых подростков 12-17 лет с целью поиска половых и возрастных особенностей уровня систолического, диастолического, пульсового и среднего гемодинамического артериального давления в разное время суток. Для решения этой задачи было проведено комплексное обследование 354 детей 12-17 лет, из них 170 юношей и 184 девушки 1-2 групп здоровья. Каждому участнику перед началом исследования проведена антропометрия и установка портативного прибора для суточного мониторинга артериального давления (СМАД). Во время мониторинга подростки вели дневник (приложение 1), в котором указывали время засыпания и пробуждения, отражали вид активности в течение суток и заполняли анкету для оценки качества ночного сна. Перед компьютерной обработкой массива данных СМАД вручную проводилась коррекция временных периодов сна и бодрствования на основе записей в дневнике пациента. Обследование подростков выполнялось с использованием портативного прибора МнСДП-2 ВРLab с технологией Vasotens (Декларация о соответствии № РОСС RU.РС52. Д00282 от 16 декабря 2015 года) с интервалами между измерениями АД 15 минут днем и 30 минут ночью и предусматривало сохранение привычного распорядка дня подростка. Такой режим измерений позволяет получать необходимое количество данных для анализа дневного, ночного и среднесуточного уровней АД.

Схема анализа результатов 24-часового мониторинга включала определение средних значений уровня САД, ДАД, ПАД и СрАД за день, ночь и

сутки, и степени снижения САД и ДАД в ночные часы относительного их дневного уровня.

Результаты СМАД у 354 обследуемых юношей и девушек представлены в табл. 4.1. В ходе анализа данных вычислялись средние величины уровня АД по группам юношей и девушек 12-17 лет. Согласно проведенному тесту Колмогорова-Смирнова полученные переменные показали нормальное распределение выборке, в связи с чем для сравнения двух независимых выборок был выбран t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 4.1 - Гендерные особенности суточной динамики показателей СМАД у детей подросткового возраста, $M \pm m$

Параметр	Девушки (n=184)	Юноши (n=170)	Уровень значимости
день			
САД день, мм рт.ст	116,3±0,4	120,9±0,5	p<0,01
ДАД день, мм рт.ст	70,6±0,5	70,0±0,4	p>0,05
ПАД день, мм рт.ст	45,4±0,4	50,9±0,5	p<0,01
СрАД день, мм рт.ст	86,0±0,4	86,2±0,4	p>0,05
ночь			
САД ночь мм рт.ст	101,9±0,5	105,1±0,7	p<0,01
ДАД ночь мм рт.ст	58,0±0,4	57,0±0,4	p>0,05
ПАД ночь мм рт.ст	44,2±0,5	49,0±0,5	p<0,01
СрАД ночь, мм рт.ст	72,3±0,4	73,0±0,4	p>0,05
сутки			
САД сутки, мм рт.ст	112,8±0,4	117,0±0,5	p<0,01
ДАД сутки, мм рт.ст	67,7±0,3	66,2±0,5	p<0,05
ПАД сутки мм рт.ст	45,1±0,5	49,5±0,4	p<0,01
СрАД сутки, мм рт.ст	81,9±0,4	82,5±0,6	p>0,05

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПАД – пульсовое артериальное давление, СрАД – среднее гемодинамическое артериальное давление.

По нашим данным у юношей 12-17 лет уровень периферического систолического и пульсового давления в дневное время был в среднем на 4 мм рт.ст. достоверно ($p < 0,01$) выше, чем у девушек, в то время как уровень диастолического давления не отличался и составил в среднем 70 мм рт.ст. Таким

образом, гендерные особенности уровня пульсового давления проявляются за счет более высоких значений систолического АД у юношей. Результаты мониторинга САД и ПАД в ночное время и в целом за 24-часа показали аналогичные результаты: достоверно ($p < 0,01$) более высокие средние значения были зарегистрированы у юношей, а абсолютная разница составила в среднем 4 мм рт.ст. Уровень диастолического давления ночью у подростков 12-17 лет достоверно не отличался ($p > 0,05$): $58,0 \pm 0,4$ мм рт.ст. у девушек и $57,0 \pm 0,4$ мм рт.ст. у юношей. В целом за 24-часа средние значения систолического и пульсового АД у юношей достоверно ($p < 0,01$) превышали таковые у девушек на 4 мм рт.ст. Сравнительный анализ среднесуточных значений диастолического давления показал, что у девушек ДАД-сутки в среднем на 1 мм рт.ст выше ($p < 0,05$), чем у мальчиков, однако клиническая значимость данных различий вызывает сомнения и может быть связана с погрешностями прибора в измерениях.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии гендерных особенностей уровня брахиального артериального давления у подростков 12-17 лет, которые проявляются в достоверно ($p < 0,01$) более высоких средних значениях уровня систолического и пульсового давления днем, ночью и в среднем за сутки у юношей, по сравнению с девушками.

Учитывая, что рост и развитие подростка сопровождается гормональными перестройками и становлением регуляторных механизмов, на следующем этапе исследования были сформированы три возрастные группы: 12-13 лет, 14-15 лет и 16-17 лет и проведен сравнительный анализ с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с целью выявления возрастных особенностей суточной динамики АД. Учитывая, что производилось сравнение сразу несколько групп между собой, для проверки статистической достоверности выявленных различий использовалась поправка Бонферрони.

Из результатов дисперсионного анализа данных можно сделать вывод, что средние значения дневного, ночного и среднесуточного уровней САД отличаются в отдельных возрастных подгруппах юношей ($p < 0,0001$). Это доказывает существование взаимосвязи между исследуемыми переменными, а именно, что

возраст мальчиков связан с величиной САД. Результаты апостериорного анализа, который включал post-hoc t-критерий с поправкой Бонферрони представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 - Суточная динамика систолического, диастолического и среднего гемодинамического артериального давления у юношей разных возрастных групп, $M \pm m$

Параметр	Юноши (n=170)			Уровень значимости
	12-13 лет (n=46)	14-15 лет (n=68)	16-17 лет (n=56)	
день				
САД-день, мм рт.ст	117,8±0,9	120,8±0,8	123,7±0,7	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$
ДАД-день, мм рт.ст	69,4±0,6	70,2±0,6	70,2±0,7	$p > 0,05$
СрАД-день, мм рт.ст	84,4±0,8	86,6±0,6	87,3±0,6	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$
ночь				
САД-ночь, мм рт.ст	101,2±1,1	104,9±1,1	108,5±1,0	$p_{1-3} < 0,05$
ДАД-ночь, мм рт.ст	55,8±0,8	56,9±0,6	58,1±0,7	$p > 0,05$
СрАД-ночь, мм рт.ст	71,0±0,7	73,0±0,6	74,5±0,6	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$
сутки				
САД-сутки, мм рт.ст	113,5±0,9	117,1±0,8	119,7±0,7	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$
ДАД-сутки, мм рт.ст	65,9±0,6	66,8±0,6	65,8±1,3	$p > 0,05$
СрАД-сутки, мм рт.ст	79,7±1,7	83,2±0,5	84,0±0,6	$p_{1-3} < 0,05$

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПАД – пульсовое артериальное давление, СрАД – среднее гемодинамическое артериальное давление.

У юношей с возрастом наблюдается повышение уровня САД-день с разницей в 3 мм рт.ст. между возрастными подгруппами 12-13 лет и 13-14 лет, 13-14 лет и 16-17 лет ($p < 0,05$). У юношей 12-13 лет дневной уровень САД по сравнению с таковым в подгруппе 16-17 лет был в среднем на 6 мм рт.ст. выше ($p < 0,001$). Между младшей и старшей возрастными подгруппами были также зафиксированы достоверные различия по уровню САД в ночное время (101,2±1,12 мм рт.ст. против 108,5±0,98 мм рт.ст., $p < 0,001$) со средней разницей в 7 мм рт.ст. Анализ средних

значений за 24-часа показал достоверные различия между всеми возрастными подгруппами. Так, уровень САД-ночь у юношей 16-17 лет был на 2,6 мм рт.ст. выше, чем у 14-15 летних ($p < 0,05$) и на 6 мм рт.ст. выше, чем у 12-13 летних ($p < 0,001$).

Дисперсионный анализ средних значений дневного, ночного и среднесуточного уровней ДАД у юношей трех возрастных подгрупп показал отсутствие статистически достоверных различий между подгруппами ($p > 0,05$). Так, в младшей и старшей возрастных группах юношей средние значения ДАД за 24-часа составили 65,9 мм рт.ст. и 65,8 мм рт.ст. соответственно. У юношей 12-13 лет уровень ДАД-день был в среднем 69,4 мм рт.ст., а у юношей 14-15 лет и 16-17 лет 70,2 мм рт.ст. Средние значения ночного уровня ДАД были в среднем на 2 мм рт.ст. у мальчиков младшей возрастной подгруппы по сравнению со старшей, однако согласно результатам дисперсионного анализа и *post-hoc* t-критерия с поправкой Бонферрони статистически достоверной эта разница не являлась ($p > 0,05$).

Дневной, ночной и среднесуточный уровень среднего гемодинамического АД согласно результатам дисперсионного анализа отличается у юношей разных возрастных групп ($p < 0,05$). Так у юношей 16-17 лет среднее значение СрАД-день составило 87,3 мм рт.ст., а СрАД-ночь 74,5 мм рт.ст., что в среднем на 3 мм рт.ст. выше, чем у юношей 12-13 лет ($p < 0,01$). Значение уровня СрАД в среднем за 24-часа было на 4 мм рт.ст. выше у юношей 16-17 лет, чем у представителей младшей возрастной подгруппы.

Таким образом, значениям показателей суточного мониторинга АД у юношей-подростков 12-17 лет присущи возрастные особенности, которые заключаются в более высоких средних значениях дневного, ночного и среднесуточного уровней систолического и среднего гемодинамического АД у юношей 16-17 лет.

Средние значения параметров СМАД в трех возрастных группах девушек представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 - Суточная динамика систолического, диастолического и среднего гемодинамического артериального давления у девушек разных возрастных групп, М±m

Параметр	Девушки (n=184)			Уровень значимости
	12-13 лет (n=52)	14-15 лет (n=74)	16-17 лет (n=58)	
день				
САД день, мм рт.ст	116,2±0,9	115,7±0,6	117,2±0,8	p>0,05
ДАД день, мм рт.ст	70,7±0,7	69,5±1,0	71,9±0,7	p>0,05
СрАД день, мм рт.ст	85,8±0,6	85,6±0,6	86,7±0,7	p>0,05
ночь				
САД ночь, мм рт.ст	101,5±1,1	101,5±0,7	102,9±0,8	p>0,05
ДАД ночь, мм рт.ст	57,0±0,6	57,7±0,5	59,2±0,8	p>0,05
СрАД ночь, мм рт.ст	71,8±0,6	72,2±0,5	73,0±0,7	p>0,05
сутки				
САД сутки, мм рт.ст	112,7±0,9	112,2±0,6	113,7±0,7	p>0,05
ДАД сутки, мм рт.ст	67,3±0,6	67,2±0,5	68,8±0,7	p>0,05
СрАД сутки, мм рт.ст	81,2±1,0	81,3±0,7	83,2±0,6	p>0,05

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПАД – пульсовое артериальное давление, СрАД – среднее гемодинамическое артериальное давление.

Согласно результатам однофакторного дисперсионного анализа и апостериорного анализа с применением post-hoc t-критерия Бонферрони между тремя возрастными группами девушек статистически достоверных различий выявлено не было. Таким образом, у обследованных девушек-подростков принадлежность к возрастной группе не влияла на среднее значение дневного, ночного и среднесуточного уровней САД, ДАД и СрАД по данным СМАД.

Учитывая, что на данном этапе исследования у обследованных подростков были выявлены возрастные особенности средних значений дневного, ночного и среднесуточного уровня АД, был проведен сравнительный анализ средних значений показателей СМАД у юношей и девушек 12-13 лет, 14-15 лет и 16-17 лет, в целях выявления возрастной подгруппы, у которой гендерные различия выражены максимально. Результаты представлены на рисунках 4.1, 4.2 и 4.3. Учитывая нормальность распределения признака в возрастных подгруппах, для анализа использовали непарный t-критерий Стьюдента для независимых выборок.

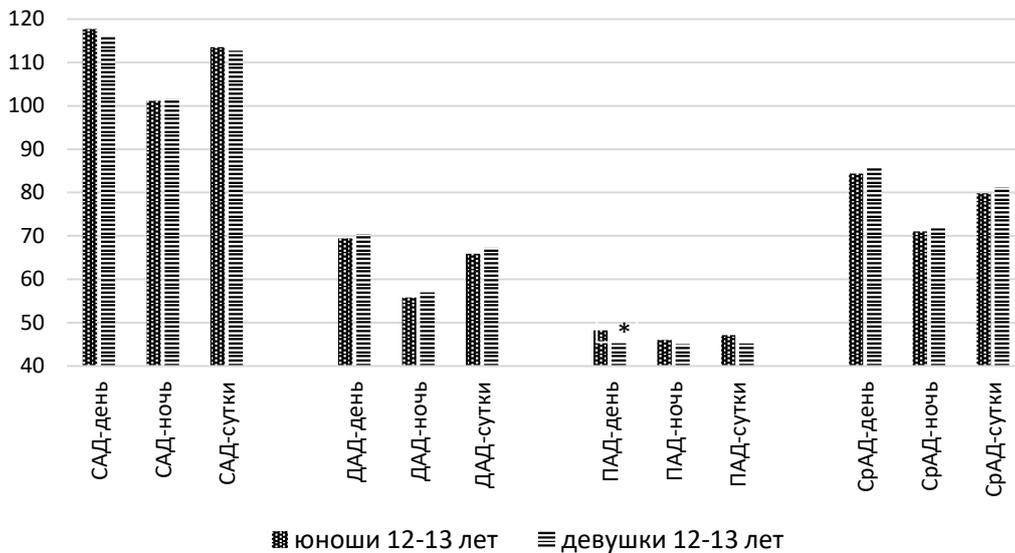


Рисунок 4.1 – Гендерные особенности дневного, ночного и среднесуточного значений показателей СМАД у подростков 12-13 лет

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПАД – пульсовое артериальное давление, СрАД – среднее гемодинамическое артериальное давление

*- различие между показателем у девушек и юношей достоверно, $p < 0,05$

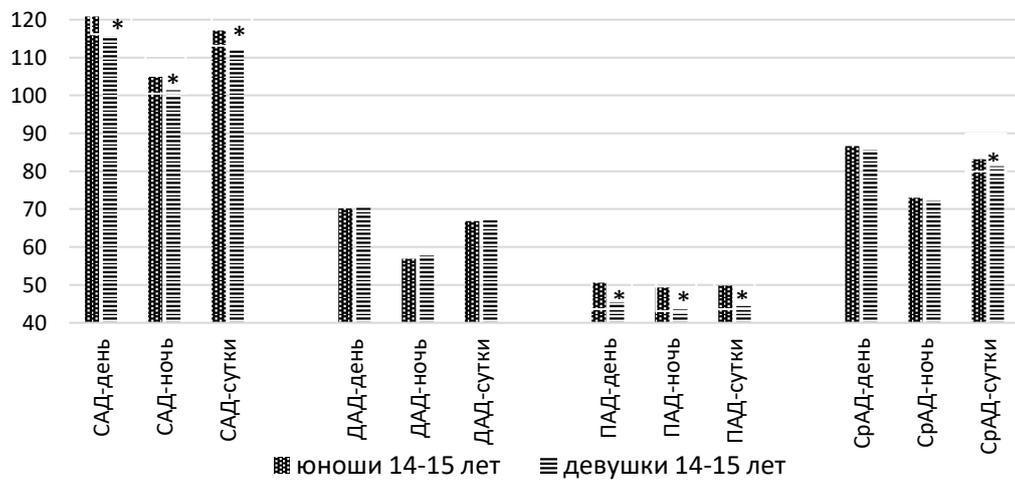


Рисунок 4.2 – Гендерные особенности дневного, ночного и среднесуточного значений показателей СМАД у подростков 14-15 лет.

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПАД – пульсовое артериальное давление, СрАД – среднее гемодинамическое артериальное давление

*- различие между показателем у девушек и юношей достоверно, $p < 0,05$

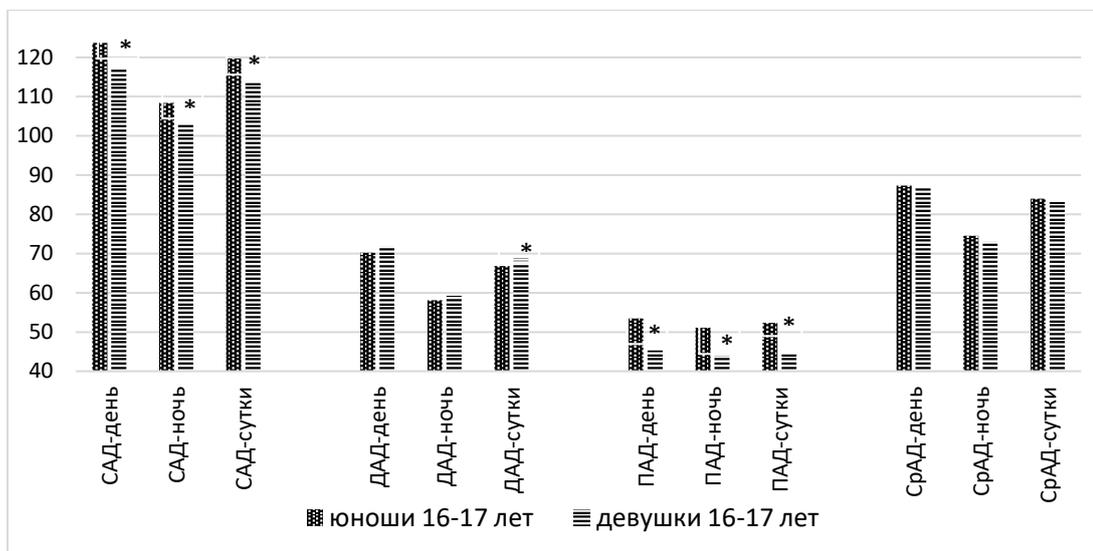


Рисунок 4.3 – Гендерные особенности дневного, ночного и среднесуточного значений показателей СМАД у подростков 16-17 лет

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПАД – пульсовое артериальное давление, СрАД – среднее гемодинамическое артериальное давление

*- различие между показателем у девушек и юношей достоверно, $p < 0,05$

Проведенный сравнительный анализ показал, что в возрасте 12-13 лет у юношей и девушек достоверные различия есть только по дневному уровню ПАД, причем у юношей данный показатель выше ($45,4 \pm 0,81$ мм рт.ст против $48,2 \pm 0,95$ мм рт.ст, $p < 0,05$). Наибольшее количество достоверных различий (по 6 показателям из 11) между юношами и девушками выявлено в возрастной группе 14-15 лет. Так, среднесуточные значения систолического, пульсового и среднего гемодинамического давления на уровне плечевой артерии были у юношей данной возрастной группы выше, чем у девушек (САД-сутки $117,1 \pm 0,76$ против $112,2 \pm 0,59$ мм рт.ст., $p < 0,01$; ПАД-сутки $49,8 \pm 0,6$ против $44,4 \pm 0,5$ мм рт.ст, $p < 0,01$; СрАД-сутки $81,3 \pm 0,68$ против $83,2 \pm 0,54$ мм рт.ст., $p < 0,01$ соответственно). В дневное время у юношей 14-15 лет средние значения уровня систолического и пульсового АД были достоверно выше, чем у девушек того же возраста (САД-день $120,8 \pm 0,79$ против $115,7 \pm 0,63$ мм рт.ст., $p < 0,01$; ПАД-день $50,6 \pm 0,77$ против $45,4 \pm 0,53$ мм рт.ст., $p < 0,01$). Что касается ночных значений, то систолическое и пульсовое артериальное давление во время сна были достоверно ($p < 0,01$) выше у юношей 14-15 лет, чем у девушек (САД-ночь $104,9 \pm 1,12$ против $101,5 \pm 0,65$ мм рт.ст., $p < 0,01$;

ПАД-ночь $49,3 \pm 0,78$ против $43,8 \pm 0,58$ мм рт.ст., $p < 0,01$). По средним значениям дневного, ночного и среднесуточного уровней диастолического артериального давления на уровне плечевой артерии между юношами и девушками 14-15 лет достоверных различий выявлено не было ($p > 0,01$).

В старшей возрастной группе сохраняются достоверные различия по дневному, ночному и среднесуточному значениям САД (САД-день $123,7 \pm 0,7$ против $117,2 \pm 0,81$ мм рт.ст.; САД-ночь $108,5 \pm 0,98$ против $103,0 \pm 0,79$ мм рт.ст.; САД-сутки $119,7 \pm 0,65$ против $113,7 \pm 0,73$ мм рт.ст., $p < 0,01$ у юношей и девушек соответственно), а также дневному, ночному и среднесуточному значениям ПАД (ПАД-день $53,5 \pm 0,77$ против $45,3 \pm 0,79$ мм рт.ст., ПАД-ночь $51,1 \pm 0,75$ против $43,8 \pm 0,7$ мм рт.ст., $p < 0,01$, ПАД-сутки $52,3 \pm 0,7$ против $44,4 \pm 0,7$ мм рт.ст., $p < 0,01$ у юношей и девушек соответственно). Среднесуточный уровень диастолического брахиального давления был у юношей 16-17 лет в среднем на 3 мм рт.ст. достоверно ниже, чем у девушек ($65,8 \pm 1,25$ против $68,8 \pm 0,65$ мм рт.ст., $p < 0,05$).

Выявленные возрастные различия уровня АД у юношей и девушек скорее всего обусловлены разным темпом полового созревания и морфофункциональными изменениями, которые сопровождают пубертатный период развития организма.

В связи с необходимостью учета влияния ростового скачка на физиологические параметры юношей 12-17 лет, был проведен корреляционный анализ с использованием критерия корреляции Пирсона (выявление связи между показателями суточной динамики САД, ДАД и ростом). Согласно его результатам, у юношей 12-17 лет значение роста положительно коррелирует с уровнем САД-день и САД-ночь ($r = 0,5$, $p < 0,01$). Похожая зависимость была выявлена и при рассмотрении каждой возрастной группы: у юношей 12-13 лет значение показателя корреляции $r(\text{рост/САД-день}) = 0,5$ $p < 0,01$; $r(\text{рост/САД-ночь}) = 0,6$ $p < 0,01$; $r(\text{рост/САД-сутки}) = 0,6$ $p < 0,01$. С возрастом сила связи снижается, так в подгруппе юношей 14-15 лет коэффициент корреляции был равен $r(\text{рост/САД-день}) = 0,2$ $p < 0,05$, $r(\text{рост/САД-ночь}) = 0,4$ $p < 0,05$ и $r(\text{рост/САД-сутки}) = 0,3$ $p < 0,05$. В старшей возрастной подгруппе юношей значение коэффициента корреляции составило

$r(\text{рост/САД-день})=0,3$ $p<0,05$, $r(\text{рост/САД-ночь})=0,3$ $p<0,05$ и $r(\text{рост/САД-сутки})=0,3$ $p<0,05$. Таким образом, в возрастной период от 12 до 17 лет увеличение роста юношей сопровождается увеличением значений дневного, ночного и среднесуточного уровней брахиального САД, причем в младшей возрастной подгруппе зависимость уровня САД от изменения роста выше, чем в других возрастных подгруппах.

У девушек 12-17 лет достоверная положительная корреляционная связь была выявлена между значением роста и САД-день $r=0,2$; $p<0,01$ и между ростом и САД-ночь $r=0,3$; $p<0,01$. Рассмотрение каждой возрастной подгруппы девушек по отдельности показало наличие достоверной ($p<0,01$) связи в возрасте 12-13 лет. Так, значение показателя корреляции между ростом и уровнем САД-день, САД-ночь и САД-сутки у девушек младшей возрастной подгруппы составило $r=0,4$ $p<0,01$. В возрастной подгруппе девушек 14-15 лет достоверной связи между значением роста и уровнем САД-день, САД-ночь и САД-сутки зарегистрировано не было, $p>0,05$. В группе девушек 16-17 достоверная положительная корреляционная связь была обнаружена между значениями роста и уровнем САД в ночное время и в целом за 24-часа: $r(\text{рост/САД-ночь})=0,3$ $p<0,01$; $r(\text{рост/САД-сутки})=0,3$). В то же время, между значениями роста и дневным уровнем САД в данной возрастной подгруппе девушек достоверной корреляционной зависимости выявлено не было: $r(\text{рост/САД-день})=0,2$ $p>0,05$. Корреляционный анализ также показал, что между суточной динамикой ДАД и значением роста существует очень слабая и статистически не значимая связь у подростков обоих полов 12-17 лет ($p>0,05$). Таким образом, изменение роста в большей степени оказывает влияние на уровень САД, причем у юношей связь между этими показателями сильнее, чем у девушек.

Резюмируя представленные результаты в этом разделе, можно сказать, что установленные различия в суточной динамике показателей брахиального АД у подростков говорят о наличии у юношей и девушек физиологических особенностей работы сердечно-сосудистой системы в целом, а также зависимостей уровня

брахиального АД от антропометрических характеристик, которые имеют свою половую и возрастную специфику в исследуемой группе детей.

4.2 Гендерные и возрастные особенности дневного, ночного и среднесуточного уровней аортального давления.

Учитывая, что давление в аорте на данный момент рассматривается как более точный предиктор развития сердечно-сосудистых заболеваний, а в детской популяции исследования показателей аортального давления находятся на начальном этапе, представляется актуальным проведение сравнительного анализа средних значений дневного, ночного и среднесуточного значений систолического, диастолического, пульсового и среднего гемодинамического аортального давления у юношей и девушек 12-17 лет.

Для расчета аортального давления использовались сфигмограммы, полученные во время 24-часового мониторинга АД с использованием прибора “VPLab” с технологией Vasotens (Россия) путем математического преобразования пульсовой волны с помощью обратной передаточной функции. Анализировались средние значения уровня систолического, диастолического, пульсового и среднего гемодинамического давления в аорте за день, ночь и сутки.

Результаты сравнительного анализа дневного, ночного, среднесуточного уровней САДао, ДАДао, СрАДао и ПАДао у юношей и девушек представлены в Таблице 4.4.

Учитывая, что полученные по результатам 24-часовой регистрации АД переменные показали нормальное распределение в выборке согласно проведенному тесту Колмогорова-Смирнова, для сравнения двух независимых выборок был выбран непарный t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Так, анализ полученных данных показал, что в общей возрастной группе у юношей значения аортального систолического давления днем, ночью и в среднем

за 24-часа были на 2,5 мм рт.ст. выше, чем у девушек того же возраста ($p<0,01$).

Таблица 4.4 - Гендерные особенности суточной динамики центрального аортального давления у подростков 12-17 лет, $M\pm m$

параметр	девушки (n=184)	юноши (n=170)	Уровень значимости
	день		
САДао-день, мм рт.ст	104,1±0,4	106,6±0,4	$p<0,01$
ДАДао-день, мм рт.ст	73,2±0,4	71,8±0,4	$p<0,05$
СрАДао-день, мм рт.ст	85,9±0,4	86,7±0,4	$p>0,05$
ПАДао-день, мм рт.ст	30,9±0,3	34,8±0,4	$p<0,01$
	ночь		
САДао-ночь, мм рт.ст	92,0±0,4	94,5±0,4	$p<0,01$
ДАДао-ночь, мм рт.ст	59,0±0,4	58,0±0,4	$p>0,05$
СрАДао-ночь, мм рт.ст	72,3±0,4	73,4±0,4	$p<0,05$
ПАДао-ночь, мм рт.ст	33,2±0,4	36,5±0,4	$p<0,01$
	сутки		
САДао-сутки, мм рт.ст	101,0±0,4	103,4±0,4	$p<0,01$
ДАДао-сутки, мм рт.ст	69,8±0,4	68,5±0,5	$p<0,05$
СрАДао-сутки, мм рт.ст	82,4±0,3	83,0±0,4	$p>0,05$
ПАДао-сутки, мм рт.ст	31,4±0,3	35,2±0,4	$p<0,01$

Примечание: САДао – систолическое давление в аорте, ДАДао – диастолическое давление в аорте, ПАДао – пульсовое давление в аорте, СрАДао – среднее гемодинамическое давление в аорте.

Диастолическое давления в аорте, напротив, было достоверно выше у девушек и разница в среднем составляла 1 мм рт.ст. ($p<0,05$) во все временные периоды регистрации АД. Статистически значимые различия по величине среднего гемодинамического давления в аорте у юношей и девушек были только во время сна, причем данный показатель был в среднем на 1 мм рт.ст выше у юношей по сравнению с девушками. Несмотря на то, что различия между подростками по данным показателям были статистически значимы, клиническая значимость остается спорной. Средние значения пульсового давления в аорте были достоверно выше у юношей, чем у девушек. Так, средние значения ПАДао-день и ПАДао-сутки у юношей были в среднем на 4 мм рт.ст., а ПАД-ночь на 3 мм рт.ст достоверно выше ($p<0,01$), чем у девушек 12-17 лет

Для того, чтобы определить в каком возрасте гендерные особенности аортального давления проявляются наиболее ярко, был проведен сравнительный анализ разных возрастных подгрупп между собой. В таблице 4.5 представлены средние значения дневного, ночного и среднесуточного уровней САД, ДАД, ПАД и СрАД в аорте у девушек трех возрастных подгрупп: 12-13 лет, 14-15 лет, 16-17 лет. Учитывая, что одновременно сравниваются 3 группы, для выявления различий между ними использовался однофакторный дисперсионный анализ ANOVA и апостериорный анализ на основе post-hoc t-критерия с поправкой Бонферрони.

Таблица 4.5 - Возрастные особенности суточной динамики центрального аортального давления у девушек разных возрастных групп, $M \pm m$

Параметр	12-13 лет (n=52)	14-15 лет (n=74)	16-17 лет (n=58)	Уровень значимости
	день			
САДао день, мм рт.ст	104,2±0,7	103,4±0,6	104,8±0,8	p>0,05
ДАД день, мм рт.ст	73,5±0,7	72,6±0,6	73,8±0,8	p>0,05
СрАДао день, мм рт.ст	85,9±0,7	85,4±0,6	86,4±0,7	p>0,05
ПАДао день, мм рт.ст	30,7±0,6	30,9±0,4	31,1±0,6	p>0,05
	ночь			
САДао ночь, мм рт.ст	92,7±0,7	91,4±0,5	92,8±0,7	p>0,05
ДАД ночь, мм рт.ст	58,2±0,6	58,9±0,6	59,9±0,8	p>0,05
СрАДао ночь, мм рт.ст	71,9±0,7	72,1±0,5	73,0±0,7	p>0,05
ПАДао ночь, мм рт.ст	34,3±1,1	32,6±0,4	32,8±0,5	p>0,05
	сутки			
САДао сутки, мм рт.ст	101,1±0,7	100,4±0,5	101,6±0,7	p>0,05
ДАД сутки, мм рт.ст	69,7±0,6	69,5±0,6	70,2±0,7	p>0,05
СрАДао сутки, мм рт.ст	82,3±0,6	81,9±0,5	83,0±0,7	p>0,05
ПАДао сутки, мм рт.ст	31,4±0,6	31,3±0,4	31,5±0,5	p>0,05

Примечание: САДао – систолическое давление в аорте, ДАДао – диастолическое давление в аорте, ПАДао – пульсовое давление в аорте, СрАДао – среднее гемодинамическое давление в аорте

Согласно полученным результатам дисперсионного анализа у девушек трех возрастных групп: 12-13 лет, 14-15 лет и 16-17 лет средние значения дневного, ночного и среднесуточного систолического, диастолического, пульсового и среднего гемодинамического аортального давления достоверно не отличались. Для того, чтобы определить связь между возрастом и уровнем аортального давления у

обследованных девушек, был проведен корреляционный анализ. Так, критерий корреляции Пирсона между величиной возраста и средними значениями САДао-день, ДАД-ао день, СрАД-день и ПАДао-день составил $r=0,09$; $r=0,04$; $r=0,07$; $r=0,06$ $p>0,05$, соответственно. Отсутствие достоверной связи ($p>0,05$) подтвердилось и при расчете коэффициента корреляции между значением роста, ночным и среднесуточным уровнем САДао, ДАДао, ПАДао и СрАДао. Таким образом, у девушек 12-17 лет с возрастом уровень аортального давления значимо не изменяется. Далее был проведен однофакторный дисперсионный анализ с поправкой Бонферрони в трех возрастных подгруппах юношей (Таблица 4.6).

Таблица 4.6 - Возрастные особенности суточной динамики центрального аортального давления у юношей разных возрастных групп, $M\pm m$

Параметр	12-13 лет (n=46)	14-15 лет (n=68)	16-17 лет (n=56)	Уровень значимости
день				
САДао день, мм рт.ст	104,5±0,7	106,9±0,7	107,9±0,6	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$
ДАДао день, мм рт.ст	71,5±0,7	72,5±0,8	71,2±0,7	$p>0,05$
СрАДао день, мм рт.ст	85,2±0,6	87,4±0,7	87,1±0,6	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$
ПАДао день, мм рт.ст	32,9±0,7	34,5±0,6	36,6±0,6	$p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
ночь				
САДао ночь, мм рт.ст	91,5±0,8	95,1±0,7	96,4±0,6	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$
ДАДао ночь, мм рт.ст	57,0±0,8	58,3±0,8	58,4±0,7	$p>0,05$
СрАДао ночь, мм рт.ст	71,2±0,7	74,1±0,7	74,4±0,6	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$
ПАДао ночь, мм рт.ст	34,5±0,8	36,7±0,6	37,9±0,6	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$
сутки				
САДао сутки, мм рт.ст	101,0±0,7	103,9±0,7	104,7±0,5	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$
ДАДао сутки, мм рт.ст	67,7±0,6	69,4±0,8	68,2±0,9	$p>0,05$
СрАДао сутки, мм рт.ст	81,1±0,6	83,8±0,7	83,7±0,5	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$
ПАДао сутки, мм рт.ст	33,5±0,7	34,9±0,6	37,0±0,6	$p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$

Примечание: САДао – систолическое давление в аорте, ДАДао – диастолическое давление в аорте, ПАДао – пульсовое давление в аорте, СрАДао – среднее гемодинамическое давление в аорте.

Согласно его результатам, средние значения дневного, ночного и среднесуточного уровня систолического, пульсового и среднего гемодинамического давления в аорте достоверно ($p < 0,01$) отличались в трех возрастных подгруппах юношей и были наибольшими у 16-17 летних. Средние значения диастолического давления в аорте днем, ночью и в целом за 24-часа в разных возрастных группах значимо не менялись ($p > 0,05$). Для того, чтобы выявить между какими конкретно подгруппами были достоверные различия, был рассчитан post-hoc t-критерий с поправкой Бонферрони.

Так, у юношей 12-13 лет средние значения САДао-день и САДао-сутки были на 2 мм рт.ст. ниже, чем у 14-15 летних и на 3 мм рт.ст. ниже, чем у 16-17 летних ($p < 0,05$). В ночное время средние значения уровня САДао у юношей младшей возрастной подгруппы были на 4 мм рт.ст. ниже, чем у 14-15-летних и на 5 мм рт.ст. ниже, чем у старшей возрастной подгруппы ($p < 0,05$). Средние значения дневного, ночного и среднесуточного уровней СрАДао были самыми низкими у младшей возрастной подгруппы юношей ($p < 0,05$). Средняя разница между подгруппами 12-13 лет и 14-15 лет, а также 12-13 лет и 16-17 лет по СрАДао-день составила 2 мм рт.ст., а по САДао-ночь и САДао-сутки 3 мм рт.ст. ($p < 0,05$).

У юношей 16-17 лет средние значения ПАДао-день были на 2 мм рт.ст. выше, чем у представителей подгруппы 14-15 лет, а также на 4 мм рт.ст. выше, чем у 12-13-летних ($p < 0,05$). Разница по ПАДао-сутки была больше: 3 мм рт.ст. между подгруппами 14-15 лет и 16-17 лет и 5 мм рт.ст. между подгруппами 12-13 лет и 16-17 лет, причем наибольшие значения были зафиксированы в старшей возрастной группе. Уровень пульсового давления в аорте в ночные часы был на 2 мм рт.ст. выше у юношей 14-15 лет и на 3 мм рт.ст. у юношей 16-17 лет по сравнению с 12-13-летними ($p < 0,05$).

Выявленные различия указывают на наличие особенностей становления сердечно-сосудистой системы в возрастном аспекте у подростков 12-17 лет, что, вероятно, связано с разным временем начала и окончания полового созревания у юношей и девушек [Susman E. J. et al., 2010; Albertsson-Wikland K. et al., 2018]. В связи с этим на следующем этапе было проведено сравнение девушек и юношей

внутри возрастных подгрупп для того, чтобы определить какому возрасту свойственно максимальное количество гендерных различий по значениям показателей суточного мониторирования артериального давления. Результаты представлены на рисунках 4.4 – 4.6.

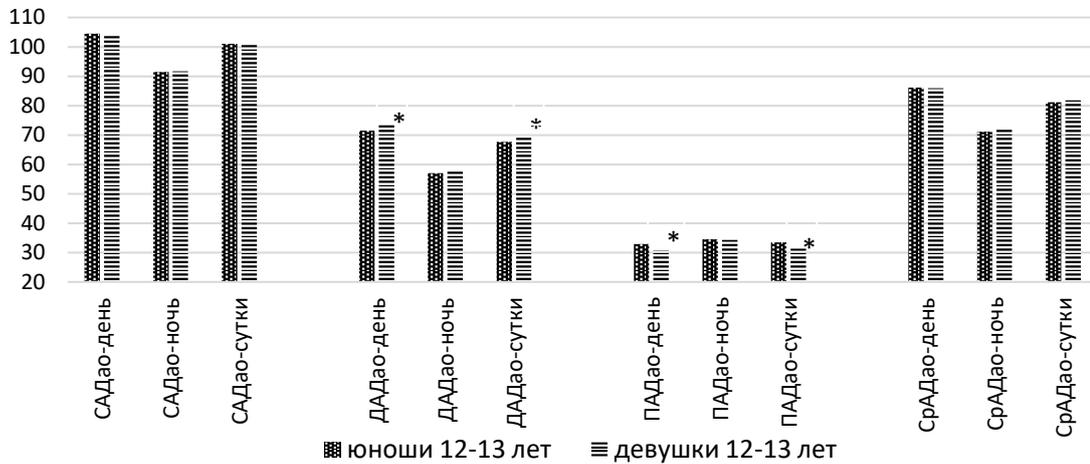


Рисунок 4.4 – Гендерные особенности дневного, ночного и среднесуточного значений показателей суточного мониторирования артериального давления у подростков 12-13 лет

Примечание: САДао – систолическое давление в аорте, ДАДао – диастолическое давление в аорте, ПАДао – пульсовое давление в аорте, СрАДао – среднее гемодинамическое давление в аорте.

*различие показателей между юношей и девушек внутри возрастной подгруппы достоверно ($p \leq 0,05$)

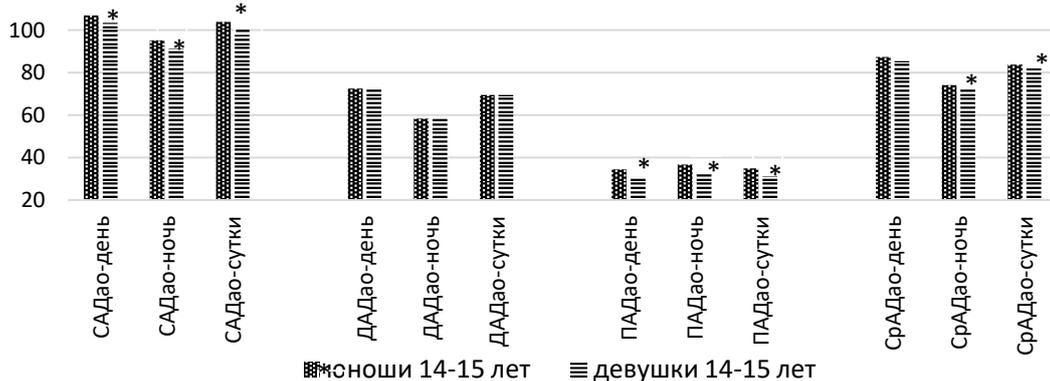


Рисунок 4.4 – Гендерные особенности дневного, ночного и среднесуточного значений показателей суточного мониторирования артериального давления у подростков 14-15 лет

Примечание: САДао – систолическое давление в аорте, ДАДао – диастолическое давление в аорте, ПАДао – пульсовое давление в аорте, СрАДао – среднее гемодинамическое давление в аорте.

*различие показателей между юношей и девушек внутри возрастной подгруппы достоверно ($p \leq 0,05$)

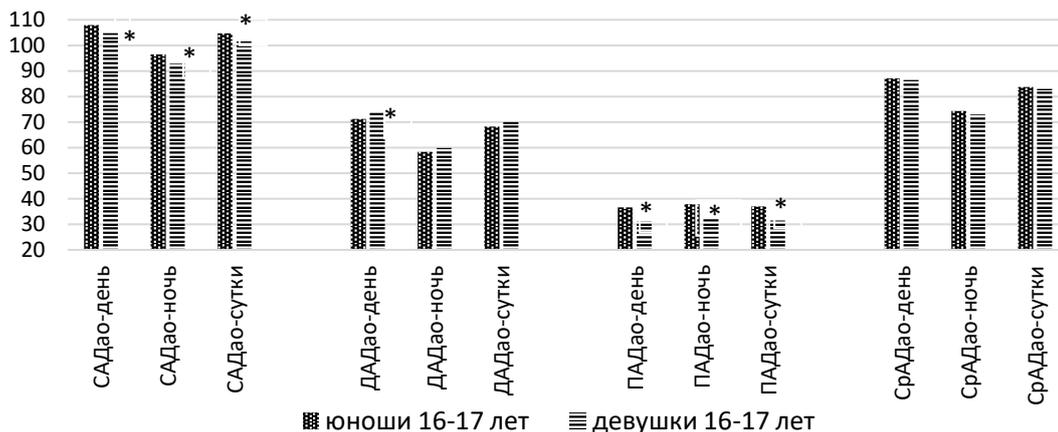


Рисунок 4.6 – Гендерные особенности дневного, ночного и среднесуточного значений показателей суточного мониторинга аортального давления у подростков 16-17 лет

Примечание: САДао – систолическое давление в аорте, ДАДао – диастолическое давление в аорте, ПАДао – пульсовое давление в аорте, СрАДао – среднее гемодинамическое давление в аорте.

*различие показателей между юношей и девушек внутри возрастной подгруппы достоверно ($p \leq 0,05$)

Так, минимальное количество различий между юношами и девушками по показателям аортального давления приходится на 12-13 летний возраст. Достоверные различия в данной возрастной группе зафиксированы только по 4 показателям: ДАДао-день, ДАДао-сутки, ПАДао-день, ПАДао-сутки. Причем дневной и среднесуточный уровень диастолического давления в аорте был достоверно ниже, а пульсового давления в аорте достоверно выше у юношей по сравнению с девушками. В возрасте 14-15 лет было зафиксировано максимальное количество различий по показателям суточной динамики аортального давления (9 из 12). У юношей в этом возрасте средний уровень систолического, пульсового и среднего гемодинамического аортального давления днем, ночью и в среднем за сутки был достоверно ($p < 0,01$) выше, чем у девушек. Описанные различия могут быть обусловлены разным темпом полового созревания у подростков, также неравномерностью функциональных перестроек центральной гемодинамики у юношей и девушек, различия между которыми по данным ряда авторов начинают проявляться в 11-12 лет, а наиболее яркими становятся к 14 годам [Васильева Р.М. с соавт., 2015].

Различия в средних значениях аортального давления могут быть связаны с асинхронными изменениями антропометрических показателей, которое сопровождается пубертатный период. Как было показано в главе 3, у юношей разница в значениях роста между возрастными подгруппами была более выражена, чем у девушек. Учитывая, что на предыдущем этапе исследования при рассмотрении корреляционной зависимости между САД и ростом была выявлена положительная связь у юношей, причем она была сильнее, чем у девушек, было принято решение провести подобный анализ только на этот раз коэффициент корреляции Пирсона рассчитывался между значением роста и систолическим аортальным давлением. Оказалось, что так же, как и уровень периферического САД, так и дневной, ночной и среднесуточный уровень САД в аорте положительно коррелирует с значением роста в общей возрастной группе. Значения коэффициента корреляции составили: САДао-день/рост $r=0,3$ $p<0,01$, САДао-ночь/рост $r=0,4$ $p<0,01$ и САДао-сутки/рост $r=0,4$ $p<0,01$. Что касается девушек, то в общей возрастной группе между ростом и средним уровнем САДао-день, САДао-ночь и САДао-сутки была определена слабая корреляционная связь ($r=0,14$, $r=0,2$ и $r=0,14$ соответственно, $p>0,05$).

4.3 Гендерные и возрастные особенности амплификации артериального давления у здоровых подростков.

В предыдущих разделах этой главы приведены данные, подтверждающие наличие половых и возрастных особенностей величины систолического, диастолического, пульсового и среднего гемодинамического давления как на уровне плечевой артерии, так и в аорте. Согласно литературным данным, во взрослой популяции систолическое давление в аорте может быть примерно на 20–40 мм рт.ст. ниже, чем в плечевой артерии, причем величина разницы варьирует в зависимости от возраста и отличается у мужчин и женщин, однако данных для педиатрической популяции недостаточно [McEniery С.М. et al. 2014]. Сравнительный анализ средних значений уровней брахиального и аортального

давления у девушек 12-17 лет показал, что дневной и ночной уровни систолического аортального давления были достоверно ниже брахиального (днем: $104,0 \pm 0,4$ мм рт.ст против $116,2 \pm 0,4$ мм рт.ст, $p < 0,0001$; ночью: $91,8 \pm 0,4$ мм рт.ст против $101,6 \pm 0,5$ мм рт.ст, $p < 0,0001$);, причем средняя разница между значениями САДао и САДбр была около 12 мм рт.ст днем ($12,18$ мм рт.ст, 95%ДИ от 12,58 до 11,77) и 10 мм рт.ст ($9,8$ мм рт.ст, 95%ДИ: от 10.54 до 9.137) в ночное время. Уровень дневного и ночного диастолического давления в аорте был статистически достоверно ниже диастолического давления в плечевой артерии (днем: $72,96 \pm 0,4$ мм рт.ст. против $70,3 \pm 0,5$ мм рт.ст, $p < 0,0001$; ночью: $58,8 \pm 0,4$ мм рт.ст. против $57,6 \pm 0,4$ мм рт.ст., $p < 0,05$), однако учитывая 95%ДИ (день: 1,3-3,9 мм рт.ст; ночь: 0,2-2,2 мм рт.ст) клиническая значимость данных различий сомнительна. При сравнении величины разницы между аортальным и брахиальным САД и ДАД у девушек 3х возрастных групп достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$). Значение критерия корреляции Пирсона говорит об отсутствии достоверной связи между значением возраста и разницей между аортальным и брахиальным давлением.

У юношей 12-17 лет были обнаружены сходные различия между уровнями аортального и брахиального давления. Так, дневной и ночной уровень систолического давления в аорте был достоверно ниже, чем в плечевой артерии (днем: $106,4 \pm 0,4$ мм рт.ст. против $121,1 \pm 0,5$ мм рт.ст., $p < 0,0001$; ночью: $94,4$ мм рт.ст. против $105,5$ мм рт.ст, $p < 0,0001$). Средняя разница между дневным аортальным и брахиальным систолическим давлением днем составила в среднем 15 мм рт.ст (95%ДИ 15,97-13,56 мм рт.ст.), а ночью 11 мм рт.ст (95%ДИ 12,6-9,6 мм рт.ст.). Более того, эта разница оказалась у мальчиков достоверно больше (днем: $p < 0,0001$; ночью: $p < 0,05$), чем у девушек (рисунок 4.7 и рисунок 4.8.). Разница между аортальным и брахиальным диастолическим давлением у юношей и девушек достоверно не отличалась ($p > 0,05$).

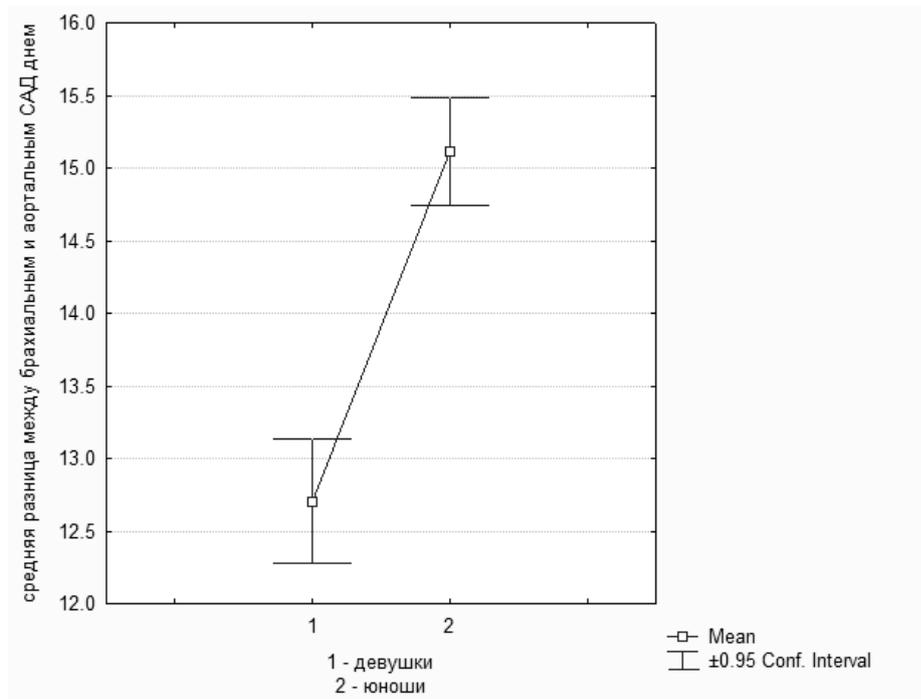


Рисунок 4.7 – Средняя разница между уровнем брахиального и аортального систолического давления в дневное время у юношей и девушек 12-17 лет.

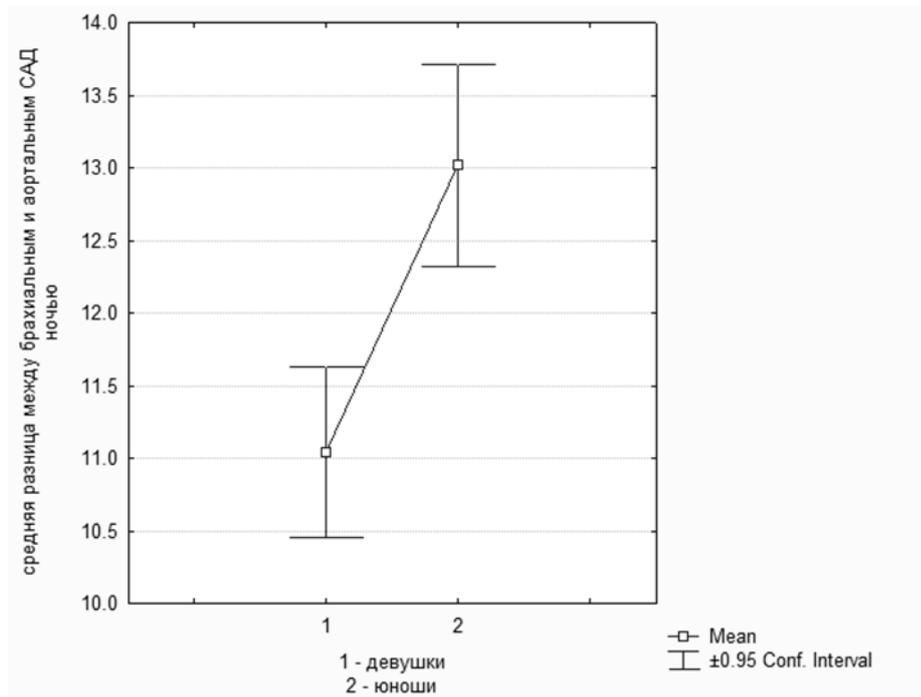


Рисунок 4.8 – Средняя разница между уровнем брахиального и аортального систолического давления в ночное время у юношей и девушек 12-17 лет.

Что касается диастолического давления в аорте и плечевой артерии, то между этими двумя показателями статистически достоверные различия были зафиксированы только в дневное время ($71,6 \pm 0,4$ мм рт.ст для ДАДао против $69,8 \pm 0,4$ для ДАДбр, $p < 0,01$), однако клиническая значимость различия в 2 мм рт.ст

при 95%ДИ от 0,7 до 3 мм рт.ст, так же как и у девушек 12-13 лет сомнительна. В ночное время уровень диастолического давления в аорте и плечевой артерии у юношей 12-17 лет достоверно не отличался ($57,8 \pm 0,4$ мм рт.ст для ДАДао против $56,8 \pm 0,4$ мм рт.ст. для ДАДбр, $p > 0,05$). Различий между юношами и девушками по разнице аортального и брахиального ДАД выявлено не было ($p > 0,05$).

У юношей средняя разница между аортальным и брахиальным давлением не меняется с возрастом ($p > 0,05$), что подтверждается отсутствием достоверной корреляционной зависимости между значением возраста и средней разницей в уровне АД в аорте и плечевой артерии.

Наличие прироста систолического давления в плечевой артерии по сравнению с таковым в аорте или амплификация, связано с большей амплитудой периферической пульсовой волны по сравнению с центральной [Милягин В.А., 2009]. Этот феномен объясняется тем, что упруго-эластические свойства меняются по ходу сосудистого русла в сторону повышения жесткости сосудов на периферии, так как в них, по сравнению с магистральными артериями, более выражен мышечный компонент, а не эластические волокна. Кроме качественных характеристик сосудистой стенки на ригидность артерий среднего калибра (к которым как раз и относится плечевая артерия) напрямую влияет вазомоторный тонус, который в свою очередь модулируется симпатическим отделом вегетативной нервной системы, эндотелиальными и другими гуморальными вазоактивными факторами [Shirwany N.A., Zou M.H., 2010; Casey D.P. et al., 2011].

Зафиксированная разность средних величин систолического давления в аорте и в плечевой артерии у подростков 12-17 лет была достоверно больше таковой для диастолического давления как у девушек, так и у юношей ($p < 0,0001$). Таким образом, можно говорить об относительном постоянстве данного показателя на протяжении сосудистого русла (от центра к периферии), что подтверждается данными других авторов и результатами исследований в старших возрастных группах [Милягин В. А., 2010; Амелина А.Б., 2013; Izzo Jr J. L., 2014].

Выявленные гендерные особенности амплификации систолического давления, которые заключаются в наличии более высоких значений прироста

брахиального давления как в дневные, так и в ночные часы у юношей по сравнению с девушками того же возраста, могут быть следствием разной активности симпатического отдела нервной системы и гуморальных вазоактивных факторов у подростков разных полов. Полученные результаты делают актуальным изучение variability сердечного ритма у подростков 12-17 лет с целью выявления особенностей вегетативного обеспечения у юношей и девушек 12-17 лет.

ГЛАВА 5 ГЕНДЕРНЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПОДРОСТКОВ 12-17 ЛЕТ

В условиях физиологической нормы уровень активации отделов вегетативной нервной системы (ВНС) обладает своим собственным циркадианным ритмом, заключающимся в повышении симпатических влияний в дневное время суток, а парасимпатических ночью, что в свою очередь обеспечивает адекватность функционирования сердечно-сосудистой системы относительно уровня активности организма и его потребностей [Коркушко О.В., 1999; Yun A.J. et al., 2004; Yaniv Y. et al., 2015; Lo M.T. et al., 2018]. Данные, полученные нами во время суточного мониторирования брахиального и аортального давления, показали наличие у обследованных подростков нескольких суточных паттернов АД, определяющихся величиной степени ночного снижения АД. Для раскрытия механизмов, лежащих в основе циркадных ритмов артериального и брахиального АД у здоровых детей подросткового возраста, а также их возрастных и гендерных особенностей, на следующем этапе работы был проведен анализ спектральных характеристик вариабельности сердечного ритма (ВСР) в дневное и ночное время и поиск их взаимосвязи с показателями суточного мониторирования брахиального и аортального давления.

Трех-канальная регистрация ЭКГ в течение 24-часов проводилась с использованием прибора «Миокард-Холтер-2» с последующим анализом с помощью специализированного программного обеспечения. Во время первичной обработки последовательности RR-интервалов производился автоматический анализ на предмет аритмий и артефактов, которые исключались из дальнейшего рассмотрения.

Анализ вариабельности сердечного ритма проводился с использованием временного и спектрального анализов по общепринятым методикам, входящим в набор опций специализированного программного обеспечения. С помощью спектрального анализа оценивались относительные величины частотных

составляющих колебаний сердечного ритма в % от суммарной мощности колебаний, которые отражают активность различных звеньев регуляции. Общее состояние вегетативной регуляции и ее модулирующий эффект на сердечно-сосудистую систему оценивали по стандартному отклонению полного ряда нормальных интервалов за весь анализируемый период (24 часа) - SDNN [Дабровски А. с соавт., 2000]. Относительный уровень активности парасимпатического контура регуляции определяли по средним значениям HF% и RMSSD, степень вазомоторных влияний по LF%. Для оценки взаимодействия между высшими вегетативными центрами и сердечно-сосудистым подкорковым центром, степени связи сегментарных уровней регуляции с надсегментарными использовали средние значения VLF%. Этот показатель отражает характер управления метаболическими процессами и является маркером энергодефицитных состояний, связанных с гиперадаптивными состояниями [Баевский Р.М. с соавт., 2001]. Кроме того, мощность VLF согласно ряду источников связана с активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, концентрацией катехоламинов в плазме крови, а также же с активностью церебральных энерготропных структур [Бань А.С. с соавт., 2010; Sztajzel J. et al., 2008]. Баланс парасимпатического и симпатического контуров регуляции сердечного ритма оценивали по индексу вагосимпатического взаимодействия - LF/HF [Баевский, Р. М. с соавт., 2001].

Учитывая, что значения SDNN зависят от продолжительности записи, длительность анализируемого периода стандартизирована и составляет 24-часа [Малик М., 2001]. Значения SDNN и RMSDDN в исследуемой выборке имели ненормальное распределение согласно критерию Колмогорова-Смирнова, в связи с чем для сравнения групп юношей и девушек по данному показателю мы использовали непарный U-критерий Мана-Уитни, а значения по группам представлены в формате Медиана (25 – 75 перцентиль). Согласно полученным результатам, у обследованных подростков значения SDNN находились в пределах возрастной нормы: 0,053с (0,042с – 0,058с) у юношей и 0,056с (0,043с-0,061с) у девушек, достоверно не отличались ($p>0,05$), что иллюстрирует высокую вариабельность сердечного ритма и говорит о значительных возможностях

регуляторных систем у данной возрастной категории [Sandercock G., 2007]. Величина RMSSD у девушек составила 0,058с (0,038с - 0,071с) в дневное время и 0,071с (0,051с – 0,081с) в ночное время. У юношей величина RMSSD как в дневное, так и в ночное время была достоверно меньше, чем у девушек ($p < 0,05$) и составила 0,047с (0,035 – 0,064) и 0,59с (0,041 – 0,073) соответственно. В качестве анализируемых параметров спектрального анализа были выбраны относительные мощности показателей спектрального анализа ВСП и значения индекса вагосимпатического взаимодействия, так как абсолютные значения имеют большой межиндивидуальный размах, что не позволяет адекватно оценить наличие различий между группами.

Спектральный анализ показателей variability сердечного ритма (ВРС) проводился за два временных периода: день и ночь, средние значения полученных показателей ВСП у юношей и девушек представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1 - Гендерные особенности спектральных характеристик сердечного ритма у подростков 12-17 лет, $M \pm m$

Параметр	девушки (n=184)	юноши (n=170)	Уровень значимости
день			
LF, %	35,1±2,6	43,9±2,2*	$p < 0,05$
VLF, %	29,8±3,4	31,2±2,9	$p > 0,05$
HF, %	34,7±2,1	29,1±1,9*	$p < 0,05$
ночь			
LF, %	26,1±1,9	34,1±2,9*	$p < 0,05$
VLF, %	31,4±3,6	36,7±3,2	$p > 0,05$
HF, %	41,3±2,4	32,6±1,7*	$p < 0,05$

Примечание: LF% - относительная мощность волн низкой частоты, HF% - относительная мощность волн высокой частоты, VLF% - относительная мощность волн очень низкой частоты

Для сравнения средних значений показателей между юношами и девушками использовали непарный t-критерий Стьюдента для независимых выборок, так как распределение значений исследуемого признака соответствовало нормальному согласно критерию Колмогорова-Смирнова. Сравнительный анализ средних значений показателей вегетативного тонуса у юношей и девушек позволил выявить

гендерные особенности функционального состояния ВНС, в частности взаимодействия симпатического и парасимпатического контуров регуляции.

Как следует из таблицы 5.1 у юношей 12-17 лет зафиксированы достоверно более низкие средние значения относительной мощности HF% как в дневное, так и в ночное время по сравнению с девушками (днем $29,1 \pm 1,9\%$ против $34,7 \pm 2,1\%$, $p < 0,05$; ночью $32,6 \pm 1,7\%$ против $41,3 \pm 2,4\%$ соответственно, $p < 0,05$), что в совокупности с полученными различиями по величине RMSSD может указывать на больший вклад парасимпатического отдела ВНС в модуляцию сердечного ритма у девушек по сравнению с юношами. Что касается относительной мощности вазомоторных волн, у юношей средние значения LF% в дневное время были достоверно выше, чем у девушек (днем $43,9 \pm 2,2$ против $35,1 \pm 2,6\%$, $p < 0,05$; ночью $34,1 \pm 2,9\%$ против $26,1 \pm 1,9\%$, $p < 0,05$), что по мнению ряда авторов рассматривается как признак напряжения механизмов адаптации, отвечающих за стабильность АД, а также может способствовать повышению АД у юношей, например, при повышении физической нагрузки и воздействии факторов риска [Н.Н.Царев, 2017]. Рассмотрение суточных колебаний показателей ВСР показало, что как у юношей, так и у девушек 12-17 лет величина RMSSD, характеризующая активность парасимпатического контура регуляции хронотропной функции сердца, ночью были достоверно выше, чем во время бодрствования ($p < 0,05$).

Относительная мощность HF% достоверно увеличивалась в ночное время у девушек ($34,7 \pm 2,1\%$ днем против $41,3 \pm 2,4\%$ ночью, $p < 0,05$), в то время как у юношей статистически значимых различий по данному показателю в дневное и ночное время выявлено не было ($29,1 \pm 1,9\%$ против $32,6 \pm 1,7\%$ соответственно, $p > 0,05$). У юношей относительная мощность LF% в ночное время снижается в среднем на 10% относительно дневного уровня ($43,9 \pm 2,2\%$ днем против $34,1 \pm 2,9\%$, $p < 0,05$), а у девушек на 8% ($35,1 \pm 2,6\%$ днем против $26,1 \pm 1,9\%$ ночью, $p < 0,05$). При рассмотрении средних значений показателей ВСР в разное время суток оказалось, что VLF% у подростков 12-17 лет в ночное время достоверно не изменяется.

В предыдущих разделах были продемонстрированы различия в величине дневного, ночного и среднесуточного уровней как брахиального, так и

аортального давления. В связи с этим нами был проведен однофакторный дисперсионный анализа Краскела-Уоллиса с post-hoc критерием Данна (для сравнения групп по величине SDNN) и ANOVA с post-hoc критерием Бонферони (для сравнения групп по величине относительной мощности HF%, LF%, VLF%) с целью выявления возрастных особенностей двухфазной организации показателей ВСР, которые могли бы объяснить механизмы, лежащие в основе полученных данных (таблица 5.2).

Таблица 5.2 - Возрастные особенности функционального состояния вегетативного обеспечения у юношей и девушек трех возрастных подгрупп, М±m

Параметр		12-13 лет (n=98)	14-15 лет (n=142)	16-17 лет (n=114)	Уровень значимости
день					
LF, %	ю	32,1±2,3	44,5±2,1	45,8±2,7	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05
	д	34,8±2,3	26,1±2,1	25,9±2,3	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05
VLF, %	ю	25,6±2,3	32,2±2,1	36,8±2,8	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05
	д	34,9±2,4	25,1±2,6	27,8±2,2	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05
HF, %	ю	22,3±1,8	25,9±1,7	33,4±2,2	p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05
	д	33,9±1,7	33,5±1,9	38,6±2,4	p>0,05
ночь					
LF, %	ю	30,2±2,9	37,1±2,6	38,2 ±3,1	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05
	д	21,3±3,2	24,1±2,6	27,6±2,1	p>0,05
VLF, %	ю	35,2±2,9	29,1±3,1	26,9±3,5	p>0,05
	д	29,8 ±2,9	31,6±2,2	28,6±3,2	p>0,05
HF, %	ю	30,6±2,3	31,4±2,5	36,8±2,1	p ₁₋₃ <0,05
	д	36,8±1,9	41,2±2,2	44,5±1,7	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05

Примечание: LF% - относительная мощность волн низкой частоты, HF% - относительная мощность волн высокой частоты, VLF% - относительная мощность волн очень низкой частоты, LF/HF - индекс вагосимпатического взаимодействия.

Модулирующий эффект на сердечный ритм со стороны вегетативной нервной системы, который оценивался по величине параметра SDNN за 24-часа, был достоверно ниже у юношей 14-15 лет, чем у 12-13-летних (ME 0,046с против ME 0,057с, p<0,05), оставаясь при этом в границах физиологической нормы, что может рассматриваться как повышение активности симпатического контура регуляции сердечного ритма в данной возрастной группе. У девушек разных

возрастных подгрупп достоверных различий по данному параметру зарегистрировано не было, что свидетельствует о стабильной активности регуляторных систем и их относительной зрелости. Значения SDNN у девушек 14-15 лет были достоверно выше, чем у юношей того же возраста (ME 0,054с против ME 0,046с, $p < 0,05$), что может говорить о половых различиях в суммарном эффекте симпатического и парасимпатического отделов ВНС на сердечно-сосудистую систему в данной возрастной группе [Якушенко М.Н., 2008; Воропаев Д.С. и др., 2008; Поскотинова Л.В. и др., 2009; Шаламова Е.Ю. и др., 2016; Koenig J. et al., 2016].

У обследованных юношей 14-15 лет по сравнению с 12-13 летними были зарегистрированы в среднем более высокие значения относительной мощности низкочастотного спектра днем ($44,5 \pm 2,1\%$ против $32,1 \pm 2,3\%$, $p < 0,05$) и ночью ($37,1 \pm 2,6\%$ против $30,2 \pm 2,9\%$, $p < 0,05$), что говорит о большем вкладе симпатического контура регуляции. У девушек, по нашим данным, напротив, наблюдается снижение величины показателя LF% с возрастом в среднем на 8% и отсутствие возрастной динамики данного показателя в ночное время ($21,3 \pm 3,2\%$ в 12-13 лет и $27,6 \pm 2,1\%$, $p > 0,05$). Так, у девушек 14-15 лет были зарегистрированы достоверно более низкие значения данного показателя во время бодрствования, чем в младшей возрастной подгруппе (в $34,8 \pm 2,3\%$ против $26,1 \pm 2,1\%$, $p < 0,05$). В 14-15 летнем возрасте относительная мощность волн низких частот как в дневное, так и в ночное время у юношей была достоверно выше, чем у девушек того же возраста ($44,5 \pm 2,1\%$ у юношей против $26,1 \pm 2,1\%$ у девушек в дневное время, $37,1 \pm 2,6\%$ против $24,1 \pm 2,6\%$ соответственно в ночное время, $p < 0,05$). Значения VLF% днем были достоверно выше у юношей от 14 до 17 лет, чем у 12-13 летних в среднем на 8%, что может говорить об относительном усилении гуморального звена регуляции сердечно-сосудистой системы во время бодрствования в этой возрастной подгруппе. У девушек показатель VLF% днем был достоверно выше в младшей возрастной подгруппе по сравнению с 14-15 ($34,9 \pm 2,4\%$ против $25,1 \pm 2,6\%$, $p < 0,05$) и 16-17 летними ($34,9 \pm 2,4\%$ против $27,8 \pm 2,2\%$, $p < 0,05$), и не отличался в ночь, составляя в среднем от $28,6 \pm 3,2$ до $31,6 \pm 2,2\%$. Мощность VLF% в 16-17 лет в

среднем на 9% у юношей в дневное время была выше, чем у девушек того же возраста, что может говорить о более высокой выраженности напряжения адаптационных механизмов и их компенсации за счет гуморального звена регуляции у юношей данного возраста [Михайлов В.М., 2002; Шарапов А. Н. с соавт., 2015]. В другие возрастные промежутки достоверных различий по данному показателю в настоящем исследовании получено не было.

Средние значения показателя HF%, который отражает парасимпатические влияния, у девушек 12-13 лет была в среднем на 11,6% достоверно выше, чем у юношей днем и на 6,2% ночью ($p < 0,05$). В 14-15 лет разница между половыми группами по данному показателю также достоверна ($p < 0,05$): 7,6% днем и 9,8% ночью. В возрасте 16-17 лет достоверных различий по данному показателю в дневное время выявлено не было, в то время как средненочная величина HF% была на 7,7% достоверно больше у девушек ($p > 0,05$). У юношей старшей возрастной подгруппы среденедневные и средненочные значения HF% были достоверно выше по сравнению с мальчиками от 12 до 13 лет (днем $33,4 \pm 2,2\%$ в подгруппе 16-17 лет против $22,3 \pm 1,8\%$ в подгруппе 12-13 лет; ночью $36,8 \pm 2,1\%$ против $30,6 \pm 2,3\%$ соответственно, $p < 0,05$). У девушек с возрастом наблюдалась похожая тенденция: средненочные значения HF% в подгруппе 14-15 лет и 16-17 лет достоверно выше на 4,4% и 7,7% соответственно, чем в младшей возрастной подгруппе ($p < 0,05$).

Резюмируя полученные результаты, можно говорить о том, что модулирующее влияние отделов ВНС у юношей и девушек подросткового возраста характеризуется как возрастными, так и половыми особенностями. Тенденции их изменения согласуются со становлением регуляторных систем в процессе онтогенеза [Кудря О. Н., 2010; Баевский Р.М. с соавт., 2001; Догадкина С.Б., 2015]. Наличие межиндивидуальных различий, которые были выявлены при рассмотрении каждого протокола мониторинга ЭКГ, при рассмотрении группы в целом приводят к наложению размахов значений, что отмечается в работах и других авторов, и может объяснить отсутствие статистически достоверных различий в суточной динамике показателей временного анализа ВСР при рассмотрении возрастных подгрупп подростков [Демидова М.М., Тихоненко

В.М., 2001]. Кроме того, отсутствие достоверных различий по большинству временных и спектральных показателей ВСП между подростками 14-15 лет и 16-17 лет можно трактовать как относительную стабилизацию в системе регуляции сердечного ритма, обусловленную завершением пубертатного периода и становлением нейрогуморальных механизмов. Данное предположение подтверждается результатами исследований других авторов [Галлеев А.Р. с соавт., 2002; Назаренко С.Ю. и др., 2007; Панкова Н.Б. с соавт., 2008; Кудря О.Н., 2012].

Наличие половых и возрастных различий по средней величине относительной мощности LF% подтверждаются данными Шайхелисламовой М.В. (2007), которая в своей работе показала, что у подростков наблюдается сопряжение исходного тонуса ВНС и его влияния на сердечно-сосудистую системы с экскрецией катехоламинов и метаболитов глюкокортикоидов. Так, экскреция норадреналина в 14-15 летнем возрасте у юношей возрастает по сравнению с 12-13летними, что может объяснить полученные нами более высокие значения LF% у юношей 14-15 лет по сравнению с 12-13 летними [Шайхелисламова М.В. и др., 2007]. Между тем, у девочек максимальная концентрация норадреналина наблюдается значительно раньше – с 9 до 12 лет, что указывает на более раннее проявление функциональной активности медиаторного звена симпатического контура регуляции у девушек по сравнению со сверстниками [Ситдииков Ф.Г. с соавт., 2006].

На следующем этапе был проведен поиск возрастных и половых особенностей индекса вагосимпатического взаимодействия LF/HF. Значения соотношения вагосимпатического взаимодействия трактуются следующим образом: нормальные значения LF/HF=1,5-2; LF/HF >2 свидетельствуют в пользу симпатикотонии, значения LF/HF<1,5 указывают на парасимпатикотонию. Как известно, вегетативному обеспечению свойственны определенные изменения во время онтогенеза, что проявляется в виде изменения взаимодействия симпатического и парасимпатического контуров регуляции в зависимости от возраста [Догадкина С.Б. с соавт., 2012; Silveti M. S. et al., 2001; Moodithaya S., et al., 2012]. В исследуемой группе здоровых подростков величина индекса LF/HF в

среднем по общей возрастной группе находились в пределах нормативных значений. Однако, в ночное время средние значения индекса у девушек были достоверно ниже, чем в дневное время: 1,1 (0,37 – 1,2) против 1,65 (0,4 – 1,9) соответственно ($p < 0,05$), что, в свою очередь, подтверждается выявленным ранее повышением мощности парасимпатического контура регуляции одновременно со снижением симпатического в ночное время. У обследованных юношей величина индекса вагосимпатического равновесия в ночное время также понижается, однако, в основном только за счет относительного снижения медленноволнового компонента (днем 1,7 (1,5 – 2,2) против 1,2 (1 – 1,4) в ночное время, $p > 0,05$).

При рассмотрении каждой возрастной подгруппы в отдельности были получены достоверные различия по частоте встречаемости симпатикотонии и ваготонии у юношей и девушек, что продемонстрировано на рисунке 5.1 (юноши) и рисунке 5.2 (девушки).

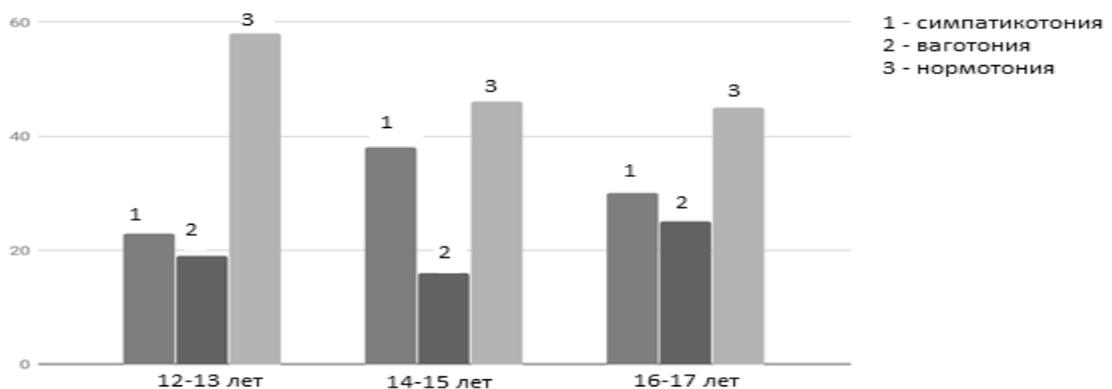


Рисунок 5.1 – Процент юношей с разным типом вегетативного тонуса в возрастных подгруппах

Как видно на рисунке 5.1 во всех возрастных подгруппах преобладающий процент юношей находится в состоянии нормотонии: 58% 12-13 летних, 46% 14-15 летних, 47% 16-17 летних. В подгруппе 14-15 лет увеличивается процент юношей в состоянии симпатикотонии по сравнению с младшей возрастной группой (36% и 23% соответственно), а количество ваготоников остается примерно таким же (19-17%), что может быть связано с пубертатным скачком активности симпатического контура регуляции у юношей данной возрастной категории. В 16-17 лет количество

юношей-ваготоников возрастает до 25%, а количество симпатикотоников и нормотоников имеет тенденцию к снижению, что в целом говорит о росте парасимпатический влияний по мере взросления юношей.

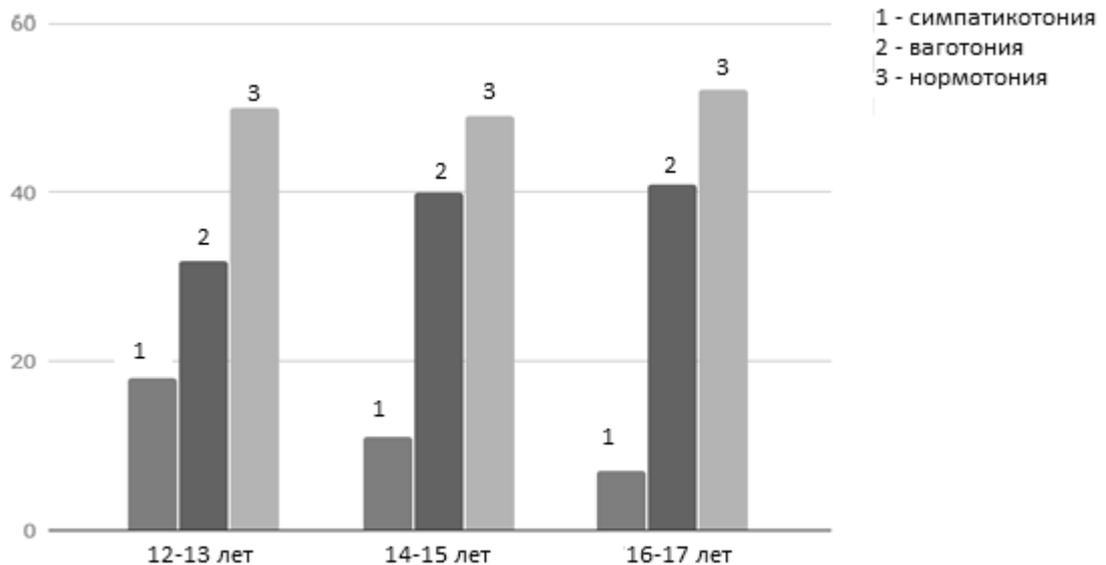


Рисунок 5.2 – Процент девушек с разным типом вегетативного тонуса в возрастных подгруппах

У девушек во всех возрастных подгруппах преобладающим вариантом вегетативного тонуса была нормотония (50%, 49% и 52% соответственно). В 12-13 летнем возрасте доля девушек, с повышенным тонусом симпатического отдела ВНС составляет 18%, что на 7% больше, чем среди 14-15-летних. В старшей возрастной подгруппе процент девушек-симпатикотоников минимальный: на 11% ниже, чем в младшей возрастной подгруппе, а доля ваготоников наоборот максимальная - 41 процент, что на 9% больше, чем среди 12-13-летних. В младшей возрастной подгруппе девушек на ваготоников приходилось 32%, что на 8% ниже, чем в 14-15 летнем возрасте. Среди обследованных здоровых девушек 14-15 лет и 16-17 лет доля ваготоников была примерно одинаковая - 40-41%.

Выявленные различия между возрастными подгруппами подростков обусловлены онтогенетическими особенностями становления контуров вегетативной регуляции [Хаспекова Н.Б., 2003; Догадкина С.Б., 2012; Gournay V. et al., 2002; Lenard Z. et al., 2004; Aziz W. et al., 2012]. Для того, чтобы определить, достоверны ли различия между возрастными подгруппами юношей и девушек по

частоте встречаемости вариантов вегетативного тонуса, использовали хи-квадрат Пирсона, расчет которого подтвердил наличие достоверных различий ($p < 0,05$). Результаты сравнительного анализа представлены на рисунках 5.3-5.5.

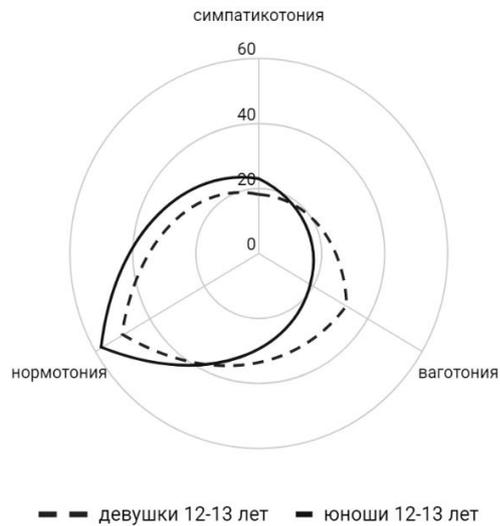


Рисунок 5.3 – Сравнительная характеристика процента встречаемости вариантов вегетативного тонуса юношей и девушек 12-13 лет

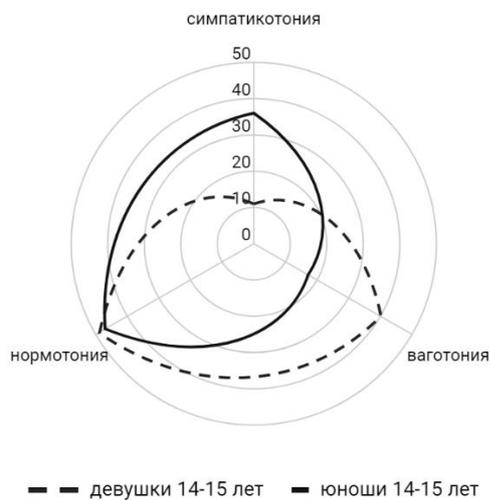


Рисунок 5.4 – Сравнительная характеристика процента встречаемости вариантов вегетативного тонуса юношей и девушек 14-15 лет

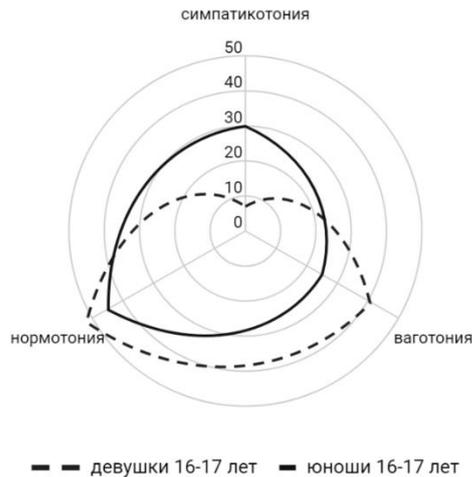


Рисунок 5.5 – Сравнительная характеристика процента встречаемости вариантов вегетативного тонуса юношей и девушек 16-17 лет

Как видно из рисунков, в подгруппе 12-13 лет доля среди девушек и юношей доля симпатикотоников (18% девушек и 23% юношей, $p > 0,05$) и нормотоников (50% девушек и 58% юношей, $p > 0,05$) практически не отличалась, в то время как процент юношей-ваготоников был достоверно ниже, чем девушек с соответствующим вариантом вегетативного тонуса (32% девушек и 19% юношей, $p < 0,05$). В 14-15 лет частота встречаемости нормотонии среди юношей и девушек по нашим данным достоверно не отличалась (49% девушек против 47% юношей, $p > 0,05$), в то время как среди юношей в данной возрастной группе процент симпатикотоников был достоверно выше (36% юношей против 11% девушек $p < 0,05$), а вариант вегетативного тонуса “ваготония”, напротив, встречался у юношей реже, чем среди девушек 14-15 лет (40% девушек против 17% юношей $p < 0,05$). В подгруппе 16-17 лет доля юношей с симпатикотонией была достоверно выше, чем среди девушек – 30% против 7% соответственно ($p < 0,05$), в то время как доля ваготоников достоверно ниже – 25% против 41% соответственно ($p < 0,05$).

Полученные нами данные говорят о наличии гендерных особенностей циркадианной организации вазомоторных влияний у подростков и свидетельствует в пользу более высокой активности к симпатическим влияниям в ночное время у юношей по сравнению с девушками, а также отсутствием у них достоверного увеличения вклада парасимпатического контура регуляции ночью, что может служить фактором риска нарушения нормального двухфазного ритма АД.

ГЛАВА 6 СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО (БРАХИАЛЬНОГО) И ЦЕНТРАЛЬНОГО (АОРТАЛЬНОГО) ДАВЛЕНИЯ И ЕГО ВЕГЕТАТИВНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ У ПОДРОСТКОВ 12-17 ЛЕТ

В основу следующего этапа исследования легла концепция динамичности артериального давления и изменения его уровня в ответ на колебания ряда экзогенных и эндогенных факторов: от времени суток и уровня физической активности до концентрации гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и эндотелиальных факторов [Hermida R. C. et al., 2011; Sherwood A. et al., 2011]. У большинства людей циркадный ритм АД представляет собой ночное снижение САД и ДАД примерно на 10-20% от среднего дневного значения, за которым следует быстрый подъем уровня АД после утреннего пробуждения [Smolensky M.H. et.al., 2017].

Суточный паттерн АД определяется по степени ночного снижения (СНС), то есть по проценту, на который среднее значение АД во время ночного сна ниже, чем средний дневной уровень. При этом анализ суточного ритма АД на основе расчета степени ночного снижения позволяет оценить амплитуду циркадного ритма.

Расчет степени снижения АД производился по формуле:

$$\text{СНС АД} = ((\text{АД}_{\text{день}} - \text{АД}_{\text{ночь}}) / \text{АД}_{\text{день}}) * 100\%,$$

где СНС АД – степень ночного снижения артериального давления; АД_{день} – средняя величина артериального давления за дневной период (бодрствование); АД_{ночь} - средняя величина артериального давления за ночной период (сон).

По итогам XVI Конгресса Международного общества исследователей гипертонии в Глазго (1996) в качестве нижней границы СНС принято значение 10%, а верхний предел во взрослой популяции исследователи был определен как 22%, превышение которого рассматривается в качестве нарушения циркадного ритма АД в сторону его чрезмерного снижения ночью [Stergiou G. S. et al., 1997]. Аналогичные данные по популяции подростков практически отсутствуют и метод

суточной регистрации АД перешел в практическую деятельность врачей-педиатров вместе с нормативами, полученными для взрослых. Кроме того, принятый диапазон нормальных значений степени ночного снижения для систолического и диастолического давления одинаковый, что вызывает определенные сомнения, учитывая различия в сущности данных показателей и механизмов, лежащих в основе их регуляции. Вместе с тем, в литературных источниках встречаются данные о довольно высокой доле подростков с чрезмерным снижением диастолического давления - от 14 до 25% случаев, в то время как процент встречаемости данного суточного профиля для систолического артериального давления не превышает 10% [Трушкина И.В., 2005; Сундукова Е.Л. с соавт., 2012; Казидаева Е.Н. с соавт., 2016].

Учитывая прогностическую значимость типа циркадного ритма АД в определении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, нами была проанализирована степень ночного снижения как брахиального, так и аортального давления у 354 здоровых подростков.

6.1 Степень ночного снижения брахиального давления у подростков 12-17 лет

Обобщая данные об изменении уровня АД в течении суток, кажется очевидным, что как у девушек, так и у юношей в дневное время средние значения уровня АД были выше, чем ночью. В целом по исследуемой нами группе СНС брахиального давления составила в среднем 12,2% для САД, 18,3% для ДАД и 15,5% для СрАД, что соответствует типичным циркадианным колебаниям данных показателей в здоровой популяции [Леонтьева И.В., 1999; Петров В.И., Ледяев М.Я., 2006].

Принимая во внимание установленные нами (разделе 4.1) гендерные особенности дневного, ночного и среднесуточного значений уровня брахиального давления, при анализе степени ночного снижения АД юноши и девушки

рассматривались отдельно. Результаты анализа СНС представлены в таблице 6.1 (девушки) и таблице 6.2 (юноши).

Таблица 6.1 - Таблица процентильного распределения степени ночного снижения брахиального давления у девушек 12-17 лет, %

Параметр	Среднее	Минимальное значение	Медиана	Максимальное значение	Процентиль			
					5	25	75	95
СНС САД, %	12,1	0	12	26	5	9	15	19
СНС ДАД, %	18,2	1	18,5	33	6,3	14	23	28
СНС СрАД, %	15,8	2	16	28	6	12	19,5	24

Примечание: СНС САД – степень ночного снижения систолического артериального давления, СНС ДАД – степень ночного снижения диастолического артериального давления, СНС СрАД – степень ночного снижения среднего гемодинамического артериального давления

Таблица 6.2 - Таблица процентильного распределения степени ночного снижения брахиального давления у юношей 12-17 лет, %

Параметр	Среднее	Минимальное значение	Медиана	Максимальное значение	Процентиль			
					5	25	75	95
СНС САД, %	12,14	1	12	24	5	9	15	19
СНС ДАД, %	18,29	2	18	34	7	14	23	29
СНС СрАД, %	15,19	3	15	38	6	12	19	24

Примечание: СНС САД – степень ночного снижения систолического артериального давления, СНС ДАД – степень ночного снижения диастолического артериального давления, СНС СрАД – степень ночного снижения среднего гемодинамического артериального давления

Сравнительный анализ степени ночного снижения брахиального давления с использованием непарного t-критерия Стьюдента для независимых выборок у девушек и юношей не выявил достоверных различий между значениями СНС САД, СНС ДАД и СНС СрАД у подростков разного пола ($p > 0,05$). Таблицы

процентильного распределения также показали идентичные значения 5, 25, 75 и 95 процентилей для величины СНС брахиального давления. Это в свою очередь указывает на отсутствие значимых различий в средней амплитуде циркадного ритма САД, ДАД и СрАД у юношей и девушек 12-17 лет. Однако, учитывая выявленные ранее возрастные особенности уровня брахиального АД, было принято решение проанализировать степень ночного снижения у подростков разных возрастных групп с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA, который рекомендован для использования при сравнении более двух групп [Гржибовский А. М., 2008]. Наличие связи между возрастом и степенью снижения САД и ДАД у юношей трех возрастных подгрупп проверялось путем расчета коэффициента корреляции Пирсона. Результаты дисперсионного и корреляционного анализа у юношей 12-17 лет представлены в таблице 6.3.

Таблица 6.3 - Степень ночного снижения брахиального давления у юношей в зависимости от возраста, %

Параметр	12-13 лет (n=46)	14-15 лет (n=68)	16-17 лет (n=56)	Уровень значимости
СНССАД, %	13±0,6	12±0,5	11±0,5	p<0,05
СНС ДАД, %	19±0,9	18±0,8	17±0,8	p<0,05
СНС СрАД, %	15,9±1,0	14,0±0,7	15,8±0,7	p>0,05
r Pearson (возраст/СНС САД)	-0,2			p<0,05
r Pearson (возраст/СНС ДАД)	-0,2			p<0,05
r Pearson (возраст/СНС СрАД)	-0,1			p>0,05

Примечание: СНС САД – степень ночного снижения систолического артериального давления, СНС ДАД – степень ночного снижения диастолического артериального давления, СНС СрАД – степень ночного снижения среднего гемодинамического артериального давления

Оказалось, что средние значения СНС САД и ДАД у юношей разных возрастов достоверно отличаются (p<0,05). С возрастом у мальчиков-подростков наблюдается тенденция к уменьшению СНС брахиального САД в среднем на 2% при сравнении младшей возрастной группы со старшей и к уменьшению СНС брахиального ДАД в среднем на 3% (p<0,05). Степень снижения СрАД в ночное время между возрастными подгруппами юношей достоверно не отличалась и составила от 14,04±0,7% до 15,94±1,0% (p>0,05). По результатам корреляционного

анализа была выявлена слабая отрицательная связь между значением возраста и процентом, на который периферическое систолическое и диастолическое давление снижается в ночные часы, что в свою очередь подтверждает результаты дисперсионного анализа. Таким образом у юношей 12-17 лет с возрастом происходит уменьшение СНС как САД, так и ДАД, в то время как СНС СрАД остается относительно одинаковой.

В таблице 6.4 представлены результаты сравнительного анализа трех возрастных групп девушек по СНС САД, ДАД и СрАД.

Таблица 6.4 - Процентильное распределение степени ночного снижения брахиального давления у девушек в зависимости от возраста, %

Параметр	12-13 лет (n=46)	14-15 лет (n=68)	16-17 лет (n=56)	Уровень значимости
СНССАД, %	13±0,6	12±0,5	12±0,7	p>0,05
СНС ДАД, %	21±0,9	18±0,8	19±1,0	p>0,05
СНС СрАД, %	16,8±0,7	15,5±0,6	15,4±0,9	p>0,05
r Pearson (возраст/СНС САД)	-0,01			p>0,05
r Pearson (возраст/СНС ДАД)	-0,1			p>0,05
r Pearson (возраст/СНС СрАД)	-0,1			p>0,05

Примечание: СНС САД – степень ночного снижения систолического артериального давления, СНС ДАД – степень ночного снижения диастолического артериального давления, СНС СрАД – степень ночного снижения среднего гемодинамического артериального давления

При сравнении средних значений СНС брахиального давления между тремя возрастными группами девушек с использованием ANOVA ни по СНС систолического, ни по СНС диастолического и среднегемодинамического АД достоверных различий выявлено не было (p>0,05), что также подтвердилось результатами корреляционного анализа. Полученные данные свидетельствуют о том, что у девочек подросткового возраста степень ночного снижения САД, ДАД и СрАД с возрастом не изменяется.

В зависимости от степени ночного снижения АД нами были выделены три группы подростков: с оптимальной СНС (10-20%), с недостаточной СНС (<20%) и чрезмерной СНС (>20%). Подростков с ночным повышением АД в нашем исследовании не было.

Распределение суточных паттернов систолического артериального давления в исследуемой группе представлено на рисунке 6.1, диастолического артериального давления на рисунке 6.2.

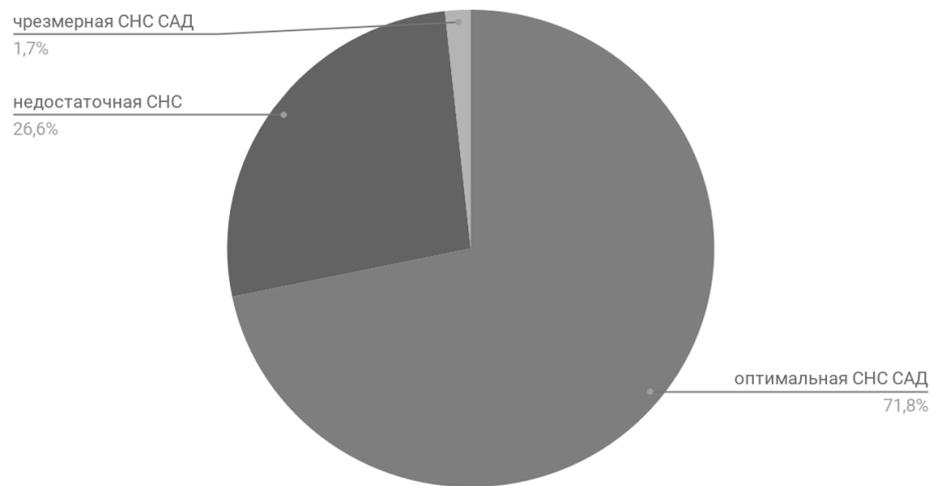


Рисунок 6.1 – Распределение циркадных паттернов степени ночного снижения систолического артериального давления у подростков 12-17 лет.

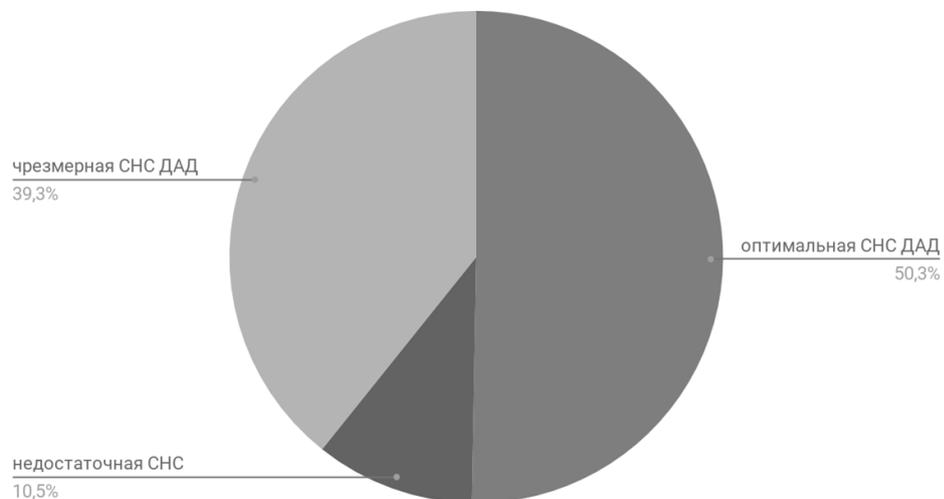


Рисунок 6.2 – Распределение циркадных паттернов степени ночного снижения диастолического артериального давления у подростков 12-17 лет.

Из 354 детей у 254 (72%) САД снижалось ночью в среднем на 10-20%, что соответствует оптимальной степени снижения САД, в то время как у 94 (26%)

подростков САД снижалось недостаточно, то есть менее, чем на 10%. Чрезмерное ночное снижение САД (более, чем на 20% от дневного уровня) было зафиксировано у 2% детей, что согласуется с известными данными в педиатрической популяции [Плотникова И.В. с соавт., 2010]. Что касается суточного ритма периферического ДАД, то анализ его степени снижения показал оптимальное снижение ДАД в ночное время у 178 подростков, что составляет 50% от общего числа обследованных, в то время как у 139 подростков (39%) ДАД снижалось ночью чрезмерно, то есть более чем на 10% от дневного уровня. На долю недостаточного снижения ДАД пришлось лишь 11% (n=37) подростков. Следует отметить, что в исследуемой группе не было детей, у которых уровень брахиального давления в ночные часы был выше, чем днем.

Сравнительный анализ с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона показал, что различия между распределением разных суточных профилей АД в зависимости от типа периферического АД достоверны (значение критерия χ^2 составляет 160,2; $p < 0,001$). Таким образом, частота встречаемости 3х суточных профилей, выделенных на основе степени ночного снижения брахиального давления, для систолического давления достоверно отличается от их процентного распределения для диастолического АД у подростков 12-17 лет.

Учитывая, что на предыдущих этапах исследования были выявлены гендерные особенности дневного, ночного и среднесуточного уровня периферического АД у подростков 12-17 лет, был проведен сравнительный анализ распределения разной СНС у юношей и девушек с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона. Оказалось, что как у юношей, так и у девушек преобладало оптимальное снижение как САД, так и ДАД в ночные часы (рисунок 6.3-6.6). В целом, распределение типов суточного ритма АД, выделенных на основе степени ночного снижения, у юношей и девушек достоверно не отличалось ($p > 0,05$).

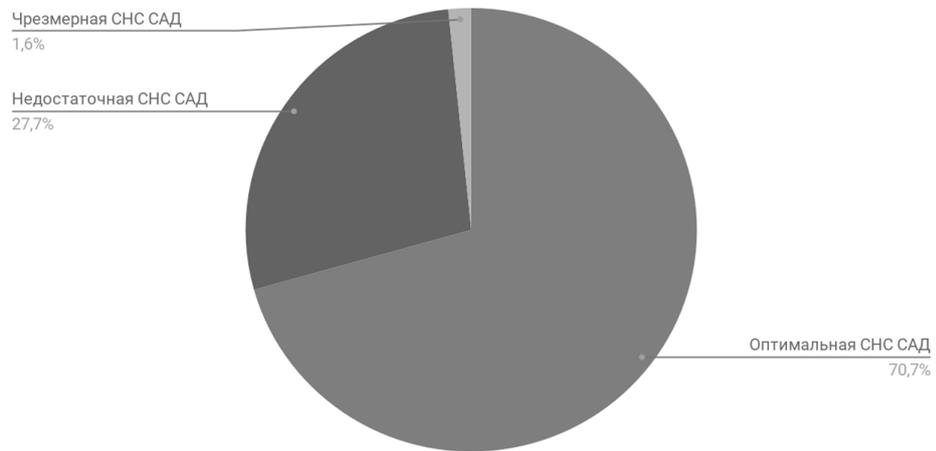


Рисунок 6.3 – Распределение циркадных паттернов степени ночного снижения систолического артериального давления у юношей 12-17 лет.

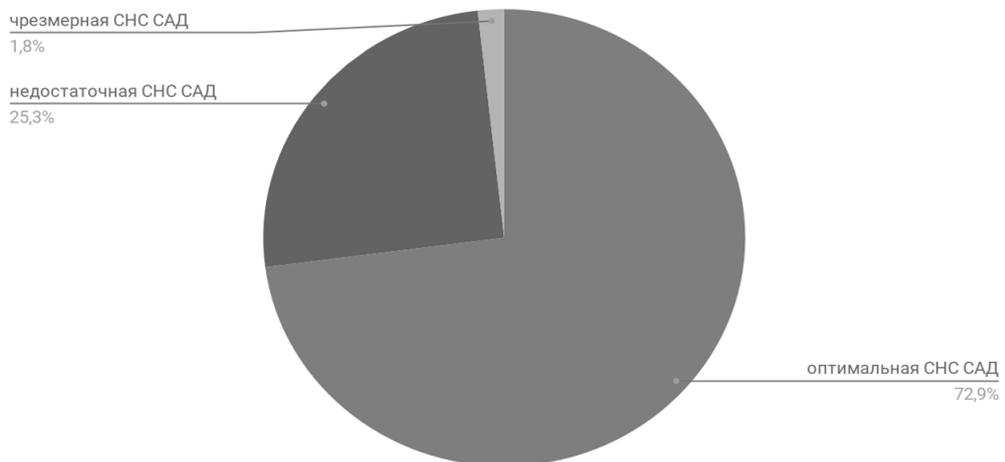


Рисунок 6.4 – Распределение циркадных паттернов степени ночного снижения систолического артериального давления у девушек 12-17 лет.

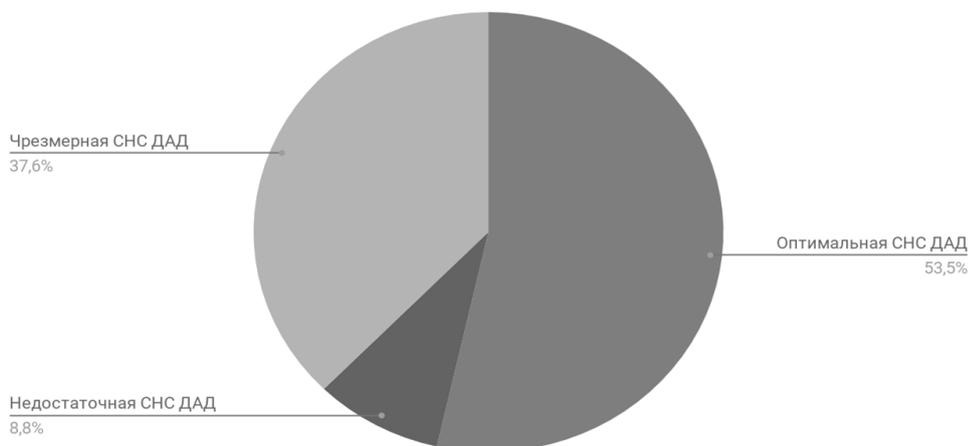


Рисунок 6.5 – Распределение циркадных паттернов степени ночного снижения диастолического артериального давления у юношей 12-17 лет.

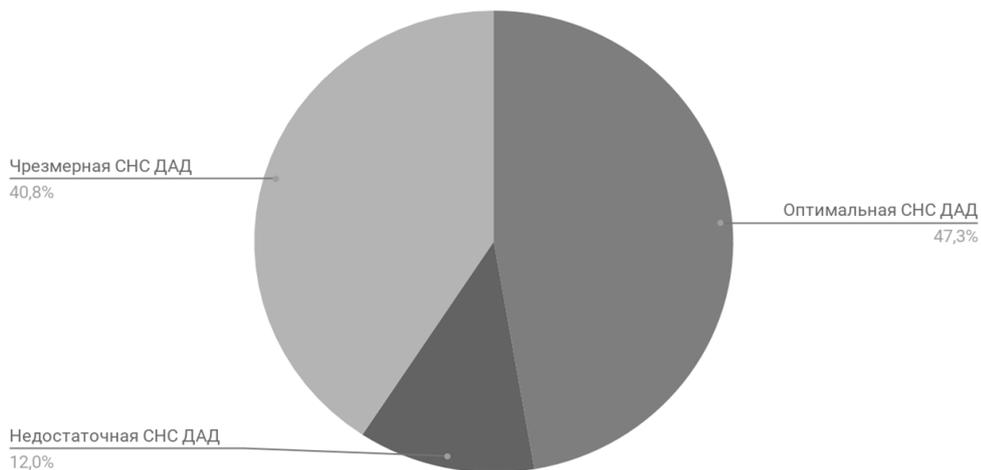


Рисунок 6.6 – Распределение циркадных паттернов степени ночного снижения диастолического артериального давления у девушек 12-17 лет.

Таким образом, гендерные особенности суточного профиля САД и ДАД у здоровых подростков заключаются в уменьшении степени ночного снижения брахиального давления по мере взросления у юношей и отсутствии таких изменений у девушек 12-17 лет при одинаковой частоте встречаемости трех суточных профилей у подростков обоих полов.

Для определения взаимосвязей между степенью ночного снижения периферического АД и всеми остальными был проведен корреляционный анализ. Поскольку анализ отдельных коэффициентов корреляции не позволяет дать однозначную физиологическую интерпретацию каждому отдельному параметру и провести сравнительную характеристику между особенностями взаимосвязи степени ночного снижения САД, ДАД и СрАД с остальными параметрами, оправдано использование методов многомерного анализа для выявления возможности количественного описания вклада параметров СМАД, ригидности сосудистой стенки и индекса вагосимпатического взаимодействия в степень ночного снижения периферического давления. Для решения этой задачи нами был использован метод пошаговой множественной линейной регрессии.

После исключения недостоверных связей были получены следующие уравнения для СНС САД, СНС ДАД и СНС СрАД:

$$\begin{aligned} \text{СНС САД} = & 0,9 + 0,7 * \text{СНС САДао} - 0,7 * \text{А_САД(ночь)} + 0,5 * \text{А_САД(день)} + \\ & 1,2 * \text{ЦИ LF/NF} + 0,04 * \text{СНС СРПВ} + 0,1 * \text{А_ДАД(ночь)} - 0,06 * \text{СНС ДАДао} + \\ & 0,3 * \text{САДао(день)} - 0,3 * \text{САДао(сутки)} + 0,04 * \text{АIх (ночь)} - 0,05 * \text{АIх (сутки)} \end{aligned}$$

(R²=0,9; p<0,00001) (1)

$$\begin{aligned} \text{СНС ДАД} = & -12,4 + 0,8 * \text{СНС_ДАДао} - 1 * \text{А_ДАД(ночь)} + 0,7 * \text{А_ДАД(день)} + \\ & 3,6 * \text{ЦИ LF/NF} - 0,3 * \text{А_САД(день)} + 0,4 * \text{СНС СРПВ} + 0,3 * \text{САДао(день)} - \\ & 0,3 * \text{САДао(сутки)} - 0,07 * \text{ДАДао(сутки)} - 0,1 * \text{АIх (день)} + 0,1 * \text{А_САД(ночь)} + \\ & 4,5 * \text{СРПВ(день)} - 3,6 * \text{СРПВ(ночь)} \end{aligned}$$

(R²=0,9; p<0,00001) (2)

$$\begin{aligned} \text{СНС СрАД} = & -6,7 + 0,6 * \text{СНС СрАДао} - 0,7 * \text{А_ДАД(ночь)} + 0,2 * \text{СНС ДАДао} + \\ & 0,4 * \text{А_ДАД(день)} + 0,1 * \text{СНС ЧСС} + 0,3 * \text{АIх-ао(сутки)} - 0,1 * \text{АIх-ао(ночь)} + \\ & 0,8 * \text{САДао(день)} + 0,4 * \text{СРПВ(день)} - 0,2 * \text{А_САД(ночь)} + 0,2 * \text{СНС САДао} \end{aligned}$$

(R²=0,8; p<0,00001) (3)

где СНС – степень ночного снижения, САД – брахиальное систолическое давление, САДао – аортальное систолическое давление, А_САД – амплификация систолического артериального давления, ЦИ – циркадный индекс, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, А_ДАД – амплификация диастолического давления, ДАД – брахиальное диастолическое давление, ДАДао – аортальное диастолическое давление, АIх – периферический индекс аугментации, СрАД – среднее гемодинамическое артериальное давление, СрАДао – аортальное систолическое давление, АIх-ао – аортальный индекс аугментации.

Согласно полученным данным можно сделать вывод о наличии линейной полипараметрической зависимости между степенью ночного снижения АД и параметрами аортального давления, ригидностью сосудистой стенки и индексом вагосимпатического баланса. Для оценки качества уравнений и их прогностической силы использовался коэффициент детерминации - R² [Кремер

Н.Ш., Путко Б.А.,2010]. Коэффициент детерминации для уравнения 1 и 2 был равен 0,9 при уровне значимости $p < 0,00001$, а для уравнения 3 составил 0,8 при уровне значимости $p < 0,00001$, что говорит о высоком качестве полученных моделей.

Согласно полученным уравнениям пошаговой множественной регрессии СНС САД, СНС ДАД и СНС СрАД имеют разную взаимосвязь с изученными параметрами. Так, наибольший вклад согласно полученным коэффициентам, в величину степени ночного снижения брахиального САД вносит величина ЦИ LF/HF, то есть колебание индекса вагосимпатического баланса день/ночь, что может указывать на определяющую роль двухфазного циркадного ритма автономной нервной системы в формировании суточного паттерна периферического САД. В степень снижения ДАД в ночное время, согласно уравнению, вносит величина скорости пульсовой волны днем, и в равной степени скорость пульсовой волны ночью и величина циркадного индекса, отражающего изменение соотношения симпатических и парасимпатических влияний в ночное время относительно дневных значений. Степень снижения среднего гемодинамического давления по результатам множественной регрессии показала полипараметрическую зависимость с наибольшим вкладом величины аортального систолического давления и амплификации диастолического давления в ночное время. Результаты регрессионного анализа показали, что СНС САД и ДАД зависит от величины брахиального AIx , в то время как СНС СрАД – от величины аортального AIx .

6.2 Степень ночного снижения аортального давления у подростков 12-17 лет.

На следующем этапе исследования был проведен анализ степени ночного снижения систолического и диастолического аортального давления. Несмотря на большой интерес к циркадным ритмам АД, в современных литературных источниках в полной мере не освещается амплитуда суточного ритма аортального давления у здоровых подростков и отсутствуют нормативные значения для определения оптимальной степени ночного снижения САДао и ДАДао у детей

данной возрастной группы. Учитывая вышесказанное нами были рассчитаны среднее, минимальное и максимальное значение СНС САДао и ДАДао, определено процентильное распределение показателей. Результаты представлены в таблице 6.5 (девушки) и 6.6 (юноши). На основе полученных данных были построены кривые процентильного распределения САДао, ДАДао и СрАДао (приложение 2).

Таблица 6.5 - Таблица процентильного распределения степени ночного снижения аортального давления у девушек 12-17 лет, %

Параметр	Среднее	Минимальное значение	Медиана	Максимальное значение	Процентиль			
					5	25	75	95
СНС САДао, %	12	1	12	25	4	8	16	20
СНС ДАДао, %	20	3	21	42	8	15	25	31
СНС СрАДао, %	16	2	17	34	7	13	20	25

Примечание: СНС САДао – суточный индекс систолического аортального давления, СНС ДАДао – суточный индекс диастолического аортального давления, СНССрАДао – суточный индекс среднего гемодинамического аортального давления

Таблица 6.6 - Таблица процентильного распределения степени ночного снижения аортального давления у юношей 12-17 лет, %

Параметр	Среднее	Минимальное значение	Медиана	Максимальное значение	Процентиль			
					5	25	75	95
СНС САДао, %	12	0	11	24	5	8	15	19
СНС ДАДао, %	19	3	19	34	6	14	24	30
СНС СрАДао, %	16	3	16	28	6	12	19	24

Примечание: СНС САДао – суточный индекс систолического аортального давления, СНС ДАДао – суточный индекс диастолического аортального давления, СНССрАДао – суточный индекс среднего гемодинамического аортального давления

Сравнительный анализ средних значений СНС САД, ДАД и СрАД у девушек и юношей не показал достоверных различий ($p > 0,05$). Как видно из таблиц

процентильного распределения, значения 5, 25, 75 и 95 перцентиля у юношей и девушек 12-17 лет близки, что свидетельствует об отсутствии гендерных различий в циркадианной организации аортального давления у подростков, что позволяет при последующем анализе данного показателя рассматривать девушек и юношей совместно.

Учитывая отсутствие в настоящее время утвержденных нормативных значений для степени ночного снижения аортального давления, нами были построены кривые процентильного распределения степени ночного снижения систолического, диастолического и среднего гемодинамического давления в аорте для подростков 12-17 лет, которые могут быть рекомендованы к использованию в практической и исследовательской деятельности для определения диапазона нормальных значений для данной возрастной группы (приложение 2).

Анализ таблиц и кривых процентильного распределения производился по схеме, которая основана на правилах составления процентильных таблиц [Большаков А.М. с соавт., 2009]:

от 25 до 75 перцентиля - средние значения показателя

от 10 до 25 перцентиля - значения ниже среднего

от 75 до 90 перцентиля - значения выше среднего

с 5 по 10 перцентиль - низкие значения

с 90 по 95- высокие значения

меньше 5 перцентиля - очень низкие значения

больше 95 перцентиля - очень высокие значения

Коридор от 25-го до 75-го перцентиля, который включает в себя средние значения СНС центрального давления у девушек и юношей 12-17 лет, показывает диапазон нормы для подростков данной возрастной группы. Так, по нашим данным этот диапазон для СНС САДао как у девушек, так и у юношей составил от 8 до 15%, а для СНС ДАДао - от 15 до 24%. Таким образом, диастолическое аортальное давление в ночное время у подростков 12-17 лет снижается в большей степени, чем систолическое. На основе полученных данных были разработаны процентильные

таблицы, которые могут быть использованы в педиатрической практике для определения физиологической нормы.

По результатам сравнительного анализа средней величины степени ночного снижения аортального давления у подростков обоих полов с использованием непарного t-критерия Стьюдента для независимых выборок достоверных различий между амплитудой циркадного ритма как систолического, так и диастолического давления в аорте у девушек и юношей выявлено не было ни в общей возрастной группе, ни между отдельными возрастными подгруппами ($p > 0,05$).

Сравнительная характеристика средних значений рассчитанной СНС САДао и ДАДао у юношей и девушек разных возрастных подгрупп представлена в таблице 6.7.

Таблица 6.7 - Степень ночного снижения аортального давления у юношей и девушек в зависимости от возраста, $M \pm m$

Параметр	12-13 лет (n=46)	14-15 лет (n=68)	16-17 лет (n=56)	Уровень значимости
	юноши			
СНС САДао, %	13±0,8	11±0,5	10±0,5	p<0,05
СНС ДАДао, %	21±1,0	19±0,8	17±0,8	p<0,05
СНС СрАДао, %	18,3±0,8	16,6±0,7	15,6±0,9	p=0,08
r Pearson (возраст/СНС САДао)	-0,2			p<0,05
r Pearson (возраст/СНС ДАДао)	-0,2			p<0,05
r Pearson (возраст/СНС СрАДао)	-0,2			p>0,05
	девушки			
СНС САДао, %	12±0,6	11±0,5	11±0,8	p>0,05
СНС ДАДао, %	21±0,8	19±0,8	19±1,0	p>0,05
СНС СрАДао, %	17,5±0,8	17,4±0,7	18,1±0,8	p>0,05
r Pearson (возраст/СНС САДао)	-0,04			p>0,05
r Pearson (возраст/СНС ДАДао)	-0,1			p>0,05
r Pearson (возраст/СНС СрАДао)	-0,03			p>0,05

Примечание СНС САДао – суточный индекс систолического аортального давления, СНС ДАДао – суточный индекс диастолического аортального давления, СНССрАДао – суточный индекс среднего гемодинамического аортального давления.

Однофакторный дисперсионный анализ ANOVA показал наличие достоверных различий между величиной степени ночного снижения как

систолического, так и диастолического аортального давления между юношами трех возрастных подгрупп. Так, у юношей 12-13 лет САДао в ночное время снижалось в большей степени, чем у 16-17-летних ($13 \pm 0,8\%$ в младшей возрастной группе юношей против $10 \pm 0,5\%$ в старшей, $p < 0,05$). Степень ночного снижения ДАДао у юношей 12-13 лет была на 4% выше, чем у старшей возрастной подгруппы ($21 \pm 1\%$ против $17 \pm 0,8$, $p < 0,05$). Степень ночного снижения СрАДао показала тенденцию к снижению с возрастом ($p < 0,1$). Полученные результаты были подтверждены данными корреляционного анализа. Так, между возрастом юношей и значениями СНС САДао была определена слабая достоверная отрицательная связь ($r = -0,2$ $p < 0,05$). Аналогичные результаты по коэффициенту корреляции Пирсона были получены между значениями возраста и СНС ДАДао у юношей 12-17 лет. Наличие достоверной связи между величиной СНС СрАДао не подтвердилось результатами корреляционного анализа ($r = -0,2$ $p > 0,05$).

Сравнительный анализ величины степени ночного снижения аортального давления у девушек у разных возрастных подгрупп не выявил достоверных различий ($p > 0,05$). По значению коэффициента корреляции Пирсона между возрастом и САДао ($r = -0,04$ $p > 0,05$), между возрастом и ДАДао ($r = -0,1$ $p > 0,05$) и СрАДао ($r = -0,03$ $p > 0,05$) можно говорить об отсутствии достоверной корреляционной связи между возрастом и величиной суточного индекса как систолического, диастолического, так и среднего гемодинамического давления в аорте у девушек 12-17 лет.

Таким образом, несмотря на отсутствие достоверных различий по средней амплитуде циркадного ритма систолического и диастолического аортального давления, у юношей и девушек наблюдаются разные закономерности изменения величины суточного индекса САДао и ДАДао с возрастом.

6.3 Вегетативное обеспечение циркадианной организации брахиального и аортального давления у здоровых подростков 12-17 лет.

В условиях физиологической нормы вегетативное обеспечение сердечно-сосудистой системы обладает своим собственным двухфазным циркадным ритмом, который заключается в повышении симпатических влияний в дневное время суток, а парасимпатических ночью, что обеспечивает адекватность кровообращения относительно уровня активности организма и его потребностей [Burgess H. J. et al., 1997; Cardinali D. P., 2017; Cardinali D. P., 2018].

Учитывая, что наиболее чувствительной к изменению активности отделов вегетативной нервной системы представляется хронотропная функция сердца, а суточная изменчивость частоты сердечных сокращений характеризует функциональные резервы сердечно-сосудистой системы в процессе адаптации организма к изменению уровня активности в течение 24-часов на данном этапе исследования была рассчитана степень снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) в ночное время, а также циркадный индекс ЧСС.

Степень ночного снижения (СНС) для ЧСС рассчитывалась по следующей формуле:

$$\text{СНС ЧСС} = ((\text{ЧСС}_{\text{день}} - \text{ЧСС}_{\text{ночь}}) / \text{ЧСС}_{\text{день}}) * 100\%,$$

Циркадный индекс (ЦИ) — это отношение средней ЧСС в дневное время к средней ЧСС ночью. Нормальным считается ЦИ от 1,24 до 1,42, в то время как $\text{ЦИ} < 1,2$ говорит о ригидности циркадного профиля ЧСС, а $\text{ЦИ} > 1,45$ о его усилении. [Макаров Л.М, 2011]. Сравнение показателей проводилось как между юношами и девушками общей возрастной группы, так и внутри возрастных подгрупп.

Средние значения ЧСС за день, ночь и в целом за 24-часовой период мониторинга у юношей и девушек представлены в таблице 6.8

Таблица 6.8 - Гендерные особенности величины частоты сердечных сокращений у подростков 12-17 лет, $M \pm m$

	Девушки (n=184)	Юноши (n=170)	Уровень значимости
Средняя ЧСС день, уд.в мин	87±0,6	82±0,7	p<0,05
Средняя ЧСС ночь, уд.в мин	69±0,6	63±0,6	p<0,05
Средняя ЧСС сутки, уд.в мин	82±0,6	77±0,6	p<0,05

Примечание: ЧСС - частота сердечных сокращений

Средние значения ЧСС у юношей и девушек 12-17 лет достоверно отличались (p<0,05). Так, средняя ЧСС у юношей была на 4 уд. в мин. днем и на 5 уд. в мин. ночью и в целом за 24-часа меньше, чем у девушек. Полученные нами данные согласуются с результатами других авторов и, учитывая, что частота пульса обратно коррелирует с ростом, это объясняет выявленную разницу в ЧСС у подростков, так как значения роста у юношей, участвующих в исследовании, были в среднем больше, чем у девушек [Китаева М.А. и др., 2014]. Сравнительный анализ величины ЧСС в трех возрастных группах показал, что у старшей возрастной группы по сравнению с младшей наблюдается снижение ЧСС (таблица 6.9).

Таблица 6.9 - Возрастные особенности величины частоты сердечных сокращений у юношей 12-17 лет, $M \pm m$

	12-13 лет (n=46)	14-15 лет (n=68)	16-17 лет (n=56)	Уровень значимости
Средняя ЧСС день, уд.в мин	85±1,57	83±1,10	79±1,09	p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05
Средняя ЧСС ночь, уд.в мин	65±1,04	63±0,94	61±0,88	p ₁₋₃ <0,05
Средняя ЧСС сутки, уд.в мин	80±1,31	78±1,01	74±0,96	p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05

Примечание: ЧСС - частота сердечных сокращений

У девушек 12-13 лет (таблица 6.10), по сравнению с 16-17 летними, ЧСС была в среднем на 4 уд. в мин выше в дневное время и на 5 уд. в мин. выше ночью и в среднем за сутки (p<0,05).

Таблица 6.10 - Возрастные особенности величины частоты сердечных сокращений у девушек 12-17 лет, $M \pm m$

	12-13 лет (n=46)	14-15 лет (n=68)	16-17 лет (n=56)	Уровень значимости
Средняя ЧСС день, уд.в мин	89±1,09	87±1,03	85±1,17	$p_{1-3} < 0,05$
Средняя ЧСС ночь, уд.в мин	72±1,22	68±0,99	67±1,03	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
Средняя ЧСС сутки, уд.в мин	85±1,05	82±0,98	80±1,06	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$

Примечание: ЧСС - частота сердечных сокращений

Процент, на который ЧСС снижалась в ночное время относительно дневного уровня, у юношей и девушек 12-17 лет достоверно отличался (Таблица 6.11).

Таблица 6.11 - Степень ночного снижения и циркадный индекс частоты сердечных сокращений у подростков 12-17 лет, $M \pm m$

	Юноши (n=170)	Девушки (n=184)	Уровень значимости
СНС ЧСС, %	23±0,6	21±0,5	$p < 0,001$
Циркадный индекс ЧСС	1,3±0,01	1,2±0,008	$p < 0,05$

Примечание: ЧСС - частота сердечных сокращений, СНС - степень ночного снижения

Так, в группе юношей он составил 23%, что на 2% выше, чем у девушек. Распределение значений показателя ЦИ не подчинялось нормальному согласно тесту Колмогорова-Смирнова, поэтому для сравнения групп юношей и девушек применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. Согласно полученным данным, ЦИ был выше у юношей и составил $1,3 \pm 0,01$, в то время как у девушек отношение ЧССдень/ЧССночь в среднем составило $1,2 \pm 0,01$ ($p < 0,05$). Корреляционный анализ не выявил достоверной связи между возрастом подростков и СНС ЧСС ($p > 0,05$).

Далее нами был проведен корреляционный анализ между показателями суточной динамики ЧСС и степенью ночного снижения брахиального и аортального систолического и диастолического АД. Значения коэффициентов корреляции представлены в таблице 6.12

Таблица 6.12 - Коэффициент корреляции между показателями суточной динамики ЧСС и степенью ночного снижения периферического и центрального САД и ДАД у подростков 12-17 лет

	СНС САД	СНС ДАД	СНС САДао	СНС ДАДао
СНС ЧСС, %	0,4	0,3	0,3	0,4
Циркадный индекс ЧСС	0,3	0,3	0,2	0,2

Примечание: СНС – степень ночного снижения, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – брахиальное систолическое артериальное давление, ДАД – брахиальное диастолическое артериальное давление, САДао – аортальное систолическое давление, ДАДао – аортальное диастолическое давление

Согласно коэффициенту корреляции, между СНС ЧСС и СНС САД, СНС ДАД, СНС САДао, СНС ДАДао у обследованных подростков присутствует положительная связь с высокой степенью достоверности ($p < 0.0001$). У обследованных подростков по нашим данным между циркадным индексом ЧСС и СНС САД, СНС ДАД, СНС САДао, СНС ДАДао была определена слабая прямая связь ($p < 0,0001$). Таким образом, чем сильнее снижается ЧСС в ночное время относительно среднего дневного уровня, тем на больший процент в ночное время снижается систолическое и диастолическое давление как в аорте, так и на уровне плечевой артерии. Согласно литературным данным, увеличение циркадного индекса ЧСС, то есть увеличение разницы между среднедневной и средненочной ЧСС, отражает повышение чувствительности сердечной мышцы к симпатическим влияниям [Тавкаева Д. Р. с соавт., 2015]

Полученные данные обуславливают необходимость проведения анализа вариабельности сердечного ритма, который традиционно используется для определения характера взаимодействия симпатического и парасимпатического контуров регуляции, с целью определения у подростков 12-17 лет гендерных и возрастных особенностей вегетативного тонуса, лежащих в основе механизма суточных колебаний уровня брахиального и аортального давления.

По нашим данным между юношами и девушками не было выявлено различий по величине степени ночного снижения как САД, так и ДАД. В ходе корреляционного анализа была выявлена прямая корреляционная связь средней силы между величиной степени ночного снижения САД и ДАД и относительной величиной LF% ($r=0,4$, $p < 0,05$ для САД и $r=0,5$ $p < 0,05$ для ДАД) и VLF% ($r=0,4$,

$p < 0,05$ для САД и $r = 0,5$ $p < 0,05$ для ДАД) в дневное время как у девушек, так и у юношей. С относительной величиной HF% в дневное время достоверной связи выявлено не было как у юношей, так и у девушек. Между СНС ДАД и LF% в ночное время была получена слабая обратная связь ($r = 0,3$ $p < 0,05$), что подтверждает роль вазомоторного компонента в механизм снижения АД в ночное время. Между СНС САД, СНС ДАД и HF% по нашим данным достоверная корреляционная связь наблюдается только в ночное время.

У подростков с нормальным суточным профилем САД и ДАД (снижение от 10 до 20%) относительная мощность LF%-день составила $35,1 \pm 1,1\%$, LF%-ночь $27,1 \pm 1,8\%$, HF%-день $28,3 \pm 2,1\%$, HF%-ночь $35,2 \pm 1,9\%$, циркадный индекс LF/HF составил $1,3 \pm 0,007$, показывая физиологический суточный ритм колебаний соотношения между симпатическим и парасимпатическим контуром регуляции.

У подростков, у которых степень ночного снижения САД превышала 20%, относительная мощность LF% во время бодрствования была достоверно выше, чем у подростков с нормальным снижением САД в ночные часы ($41,2 \pm 1,7\%$ против $35,1 \pm 1,1\%$, соответственно, $p < 0,05$), а циркадный индекс LF/HF составил $1,5 \pm 0,006$. У подростков с чрезмерным снижением ДАД, циркадный индекс LF/HF составил $1,7 \pm 0,006$, а относительная мощность LF% и VLF% днем была достоверно выше по сравнению с подростками с нормальным снижением ДАД ($42,6 \pm 2,1\%$ против $35,1 \pm 1,1\%$ для LF%; $33,7 \pm 1,1\%$ против $27,2 \pm 2,1\%$ для VLF%, $p < 0,05$).

У подростков с недостаточным ночным снижением САД и/или ДАД ($< 10\%$) циркадный индекс LF/HF составил в среднем $1,1 \pm 0,007$, что говорит об относительном отсутствии изменения в соотношении парасимпатического и симпатического контура регуляции в ночное время и, как следствие, сглаженности циркадного ритма активности вегетативной нервной системы. Средние значения относительной мощности LF% и HF% в группе с недостаточным снижением САД и/или ДАД во время бодрствования достоверно не отличались от группы с нормальным ночным снижением давления ($p > 0,05$). Основной характеристикой данной группы подростков послужило отсутствие достоверного снижения

величины относительной мощности LF% в ночное время ($37,1 \pm 2,1\%$ днем против $32,2 \pm 1,9\%$ ночью).

Учитывая, что циркадный ритм автономного обеспечения сердечно-сосудистой системы связан с циклом сон-бодрствование, нами были проанализированы результаты анкеты качества ночного сна, которая была включена в спроектированный нами дневник (приложение 1). Так, в группе юношей и девушек 12-17 лет, у которых степень ночного снижения САД была менее 10%, у 34% подростков по результатам анкеты субъективной оценки качества ночного сна отмечалось его нарушение, у юношей и девушек с недостаточным ночным снижением ДАД данный процент был несколько ниже и составил 22%. Среди подростков с оптимальным и чрезмерным снижением АД в ночные часы процент детей с нарушением ночного сна составил 9% и 12% соответственно. Таким образом, у части подростков нарушение ночного сна может рассматриваться как одна из причин недостаточного ночного снижения САД, так как вероятно, препятствует адекватному снижению уровня активности симпатического отдела ВНС, приводит к сглаживанию циркадных колебаний вагосимпатического взаимодействия и, как следствие, недостаточному снижению АД. Данный факт следует учитывать при расшифровке данных суточного мониторирования АД и трактовке полученных результатов [Jiang W. et al., 2018; Hamdani G. et al., 2019]. Что касается двухфазной ритмичности центрального давления по сравнению с периферическим, то в среднем у девушек 12-17 лет степень снижения аортального давления в ночное время не отличалась от брахиального ($p > 0,05$), в то время как у юношей степень ночного снижения систолического аортального давления была статистически достоверно меньше, чем брахиального ($11 \pm 0,3\%$ против $12 \pm 0,3\%$, $p < 0,05$), а диастолическое давление аорте снижалось в среднем в той же степени, что и в плечевой артерии.

Резюмируя описанные результаты в данном разделе, можно говорить о наличии связи между двухфазным суточным профилем брахиального, аортального давления и вегетативного обеспечения у здоровых подростков 12-17 лет.

ГЛАВА 7 ТИПОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАРАМЕТРОВ РИГИДНОСТИ АРТЕРИЙ У ПОДРОСТКОВ 12-17 ЛЕТ

7.1 Гендерные и возрастные особенности параметров ригидности артерий у здоровых подростков 12-17 лет

Современные аппаратные комплексы позволяют неинвазивно зарегистрировать и оценить целый ряд параметров, характеризующих состояние сосудистого тонуса, в том числе индекс аугментации (AIx) и скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) [Милягина И.В., 2010; Elmenhorst J. et al., 2015].

Величина индекса аугментации в первую очередь характеризует выраженность отраженной волны, а также ее вклад в прирост пульсового давления [Болотова Н.В. с соавт., 2014].

Для определения места периферического и центрального AIx в исследовании функции ССС у подростков нами был проведен кластерный анализ, главной задачей которого является выделение относительно однородных групп (кластеров) из большого количества объектов и признаков [Барышникова Н.А., 2012]. Кластерный анализ был использован для интеграции параметров суточного мониторинга АД и артериальной ригидности. Мы использовали алгоритм древовидной кластеризации, цель которого – объединить объекты в группы на основе их сходства между собой.

В качестве исходных данных для проведения кластерного анализа использовался индекс массы тела, средние значения параметров периферического и центрального давления, средняя степень снижения периферического АД, средние значения периферического и центрального индекса аугментации за два временных периода - день и ночь.

Результатом иерархической кластеризации стала горизонтальная дендрограмма (Рисунок 7.1). В качестве метрики было использовано Евклидово

расстояние, поскольку мы не выделяли какой из параметров более важен для классификации. Алгоритмом кластеризации послужил метод одиночной связи, а качестве порогового расстояния было выбрано значение 600.

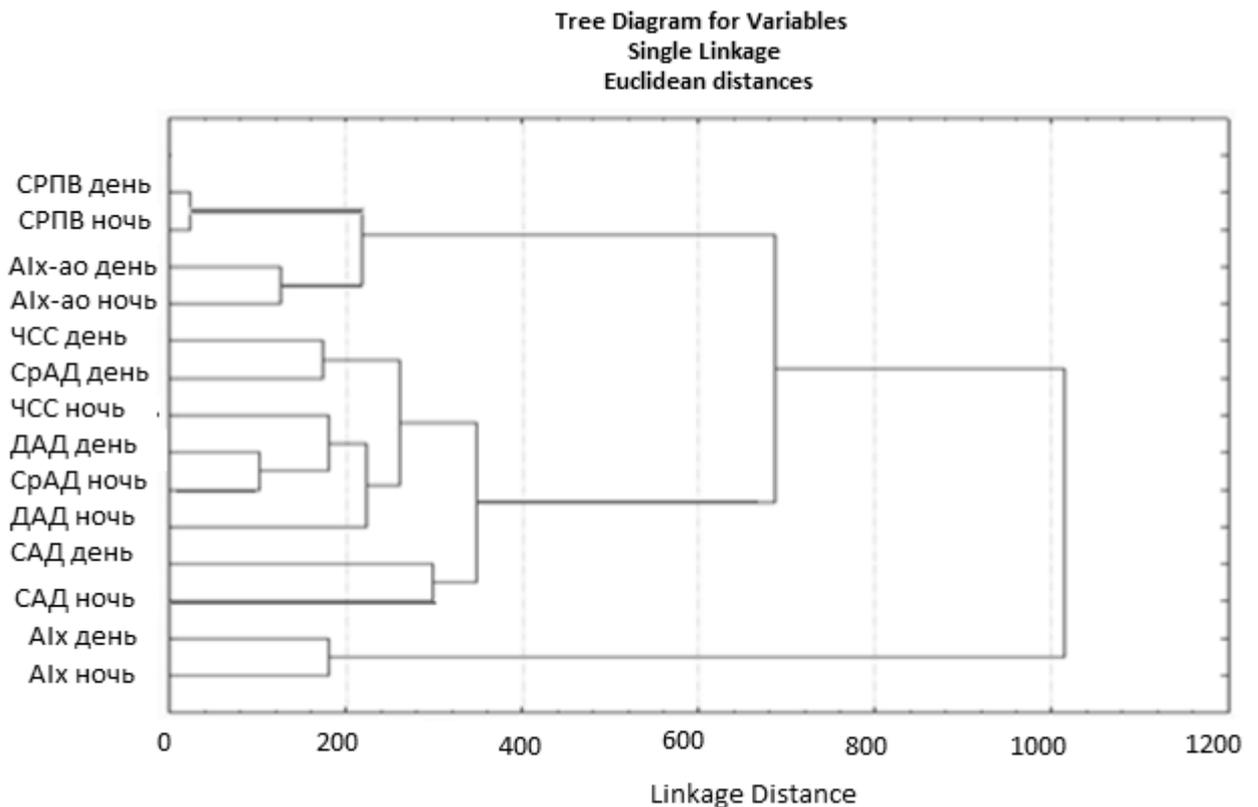


Рисунок 7.1 – Горизонтальная дендрограмма

На выбранном пороговом расстоянии все параметры были объединены в три кластера в соответствии с их межгрупповыми связями. Первая группа включала в себя: индекс массы тела, среднедневную и средненочную СРПВ, среднедневной и средненочной центральный АІх за день и ночь. Во вторую группу вошла средняя ЧСС за день и ночь, среднее периферическое САД, ДАД и СрАД за день и ночь. Среднедневные и средненочные значения периферического АІх были объединены в третью группу. При увеличении порогового расстояния до 800, первая и вторая группа объединялись в одну. Опираясь на физиологический смысл показателей СМАД, входящих в каждую из групп по результатам иерархической кластеризации, можно выделить три класса параметров периферического АД и ригидности артерий у подростков:

1 класс - СРПВ-день, СРПВ-ночь, АІх-ао-день, АІх-ао-ночь - характеризуют эластические свойства аорты;

2 класс - ЧСС-день, ЧСС-ночь, СрАД-день, СрАД ночь, ДАД-день, ДАД-ночь, САД-день, САД-ночь - характеризуют хронотропную и инотропную функцию сердца и, косвенно, общее периферическое сопротивление;

3 класс - периферический АІх-день, периферический АІх-ночь - характеризуют вазомоторный компонент и ригидность артерий среднего и малого калибра.

Анализ полученной дендрограммы показал, что при увеличении порогового расстояния до 800 3 класс остается отдельным, а 1 и 2 классы объединяются в один. Таким образом, значения периферического АІх в дневное и ночное время являются самостоятельными характеристиками функционального состояния сердечно-сосудистой системы у подростков, а также заслуживают более детального рассмотрения и изучения половых и возрастных особенностей его суточной динамики.

7.2 Гендерные и возрастные особенности дневного, ночного и среднесуточного значений индекса аугментации и скорости пульсовой волны в аорте у подростков 12-17 лет.

На первом этапе анализа показателей артериальной ригидности был проведен сравнительный анализ среднедневных, средненочных и среднесуточных значений периферического АІх, центрального АІх-ао и скорости пульсовой волны у обследованных юношей и девушек 12-17 лет (Таблица 7.1). В качестве статистического критерия использовали критерий Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок, а в случае множественного сравнения при анализе возрастных различий применяли дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса с post-hoc критерием Данна, так как распределение анализируемых значений не

подчинялось нормальному согласно критерию Колмогорова-Смирнова. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 7.1 - Медиана (25й; 75й процентиля) параметров ригидности артерий у здоровых подростков 12-17 лет

Параметр	девушки (n=184)	юноши (n=170)	Уровень значимости
АІх-ао день, %	-3 (-7;0)	-7 (-9; -3)	$p < 0,05$
АІх-ао ночь, %	-1 (-4;2)	-4 (-8; 0)	$p < 0,05$
АІх-ао сутки, %	-3 (-6; 1)	-6 (-9; -3)	$p < 0,05$
АІх день, %	-60 (-65; -54)	-64 (-70; -58)	$p < 0,05$
АІх ночь, %	-61 (-66; -52)	-62 (-70; -55)	$p < 0,05$
АІх сутки, %	-60 (-64; -54)	-64 (-69; -57,25)	$p < 0,05$
СРПВ-день, м/с	8,5 (8,0; 9,0)	8,4 (7,9; 8,9)	$p > 0,05$
СРПВ-ночь, м/с	7,6 (7,3; 8,1)	7,7 (7,2; 8,0)	$p > 0,05$
СРПВ-сутки, м/с	8,3 (7,8; 8,7)	8,2 (7,7; 8,6)	$p > 0,05$

Примечание: АІх-ао - центральный (аортальный) индекс аугментации, АІх - периферический индекс аугментации, СРПВ - скорость пульсовой волны в аорте.

При анализе величины значений показателей ригидности артерий в общей возрастной группе было получено, что у юношей периферический и центральный индекс аугментации был достоверно меньше, то есть более отрицательный, чем у девушек. Учитывая, что индекс аугментации характеризует отраженную волну, а ее скорость распространения и, как следствие, момент возвращения к сердцу, зависят от длины пути, представляется целесообразным поиск зависимости между ростом обследованных подростков и величиной АІх. Так, по нашим данным, между значениями роста и дневным, ночным, среднесуточным значениям центрального и периферического АІх была зарегистрирована отрицательная связь (коэффициент корреляции от -0,3 до -0,4) с высокой степенью достоверности ($p < 0,0001$), что подтверждает предположение о том, что более высокому росту соответствуют меньшие, а в данном случае более отрицательные, значения принимает АІх.

Достоверных различий по средним значениям СРПВ за три временных промежутка у подростков разного пола выявлено не было ($p > 0,05$). Так, медиана СРПВ в дневное время у обследованных девушек и юношей составила 8,5 м/с и 8,4 м/с, в ночное время 7,6 м/с и 7,7 м/с, за 24-часа 8,3 м/с и 8,2 м/с соответственно.

Относительное равенство значений СРПВ у подростков 12-17 лет говорит об отсутствии значительных различий в структурных характеристиках артерий и их высокой эластичности в данном возрасте вне зависимости от пола. Полученные нами данные согласуются с данными других авторов, которые в своих работах также указывают на статистически и клинически незначимые различия по данному показателю в детской популяции [Е.В. Хидвеги с соавт., 2013].

Результаты корреляционного анализа Спирмена между антропометрическими данными подростков и параметрами артериальной ригидности представлены в таблице 7.2.

Таблица 7.2 - Матрица коэффициентов корреляции между возрастом, антропометрическими показателями и параметрами ригидности артерий у подростков 12-17 лет

Параметр	возраст	рост	вес	ИМТ
АІх-ао день, %	-0,2	-0,3	-0,3	-0,09
АІх-ао ночь, %	-0,2	-0,4	-0,3	-0,1
АІх-ао сутки, %	-0,2	-0,4	-0,3	-0,1
АІх день, %	-0,2	-0,3	-0,3	-0,1
АІх ночь, %	-0,1	-0,3	-0,2	-0,07
АІх сутки, %	-0,2	-0,4	-0,3	-0,1
СРПВ-день, м/с	0,08	0,3	0,2	0,02
СРПВ-ночь, м/с	0,1	0,2	0,1	0,009
СРПВ-сутки, м/с	0,1	0,3	0,2	0,001

Примечание: АІх-ао - центральный (аортальный) индекс аугментации, АІх - периферический индекс аугментации, СРПВ - скорость пульсовой волны в аорте.

Согласно полученным данным между возрастом и дневными, ночными, среднесуточными значениями периферического и центрального АІх наблюдается отрицательная связь с коэффициентом корреляции -0,2 ($p < 0,01$). Достоверная связь между дневными, ночными и среднесуточными уровнями СРПВ у подростков 12-17 лет и возрастом подростков по нашим данным отсутствовала. Как видно из таблицы в общей группе подростков наиболее сильная связь наблюдается между периферическим и центральным АІх, СРПВ и ростом. Обращает на себя внимание направление связи между показателями. Так, между ростом и средними значениями СРПВ днем, ночью и в среднем за сутки коэффициент корреляции был

положительным, что говорит о прямой зависимости. Таким образом, у подростков 12-17 лет увеличение длины тела сопровождается повышением СРПВ и снижением периферического и центрального АІх.

Физиологическая природа наблюдаемой связи СРПВ с ростом по нашим данным, вероятно, связана как с увеличением длины пути, так и с более высокими значениями брахиального и аортального систолического давления, которые характерны для более высоких подростков, так как согласно литературным данным СРПВ является АД-зависимым показателем [Поморова Ю.Г., 2005; Secelja M., 2009; Spronck B. et al., 2017]. По данным Sakuragi S. et al. (2009) СРПВ коррелирует с ИМТ, объемом талии и процентом жировой массы у подростков [Sakuragi et al., 2009]. Между значениями веса подростков и средней величиной АІх за три временных периода наблюдалась отрицательная слабая связь ($r=-0,2-0,3$, $p<0,05$). Значения коэффициента корреляции между СРПВ и весом составили 0,2 за дневной и 24-часовой период и 0,1 в ночные часы, что говорит об очень слабой положительной связи между данными показателями. Достоверная связь между величиной ИМТ и показателями ригидности отсутствовала. Для более детального рассмотрения зависимостей между антропометрическими данными и показателями ригидности артерий был повторно проведен корреляционный анализ Спирмена после разделения общей группы на подгруппы по половому признаку (таблица 7.3).

Таблица 7.3 - Матрица коэффициентов корреляции между возрастом, антропометрическими показателями и параметрами ригидности артерий с разделением подростков по половому признаку.

Параметр	Девушки (n=184)			Юноши (n=170)		
	возраст	рост	возраст	рост	возраст	рост
АІх-ао день, %	-0,1	-0,3*	-0,2*	-0,2*	-0,3*	-0,3*
АІх-ао ночь, %	-0,1	-0,2*	-0,3*	-0,3*	-0,3*	-0,3*
АІх-ао сутки, %	-0,2*	-0,3*	-0,2*	-0,3*	-0,3*	-0,3*
АІх день, %	-0,2*	-0,2*	-0,1	-0,2*	-0,3*	-0,3*
АІх ночь, %	-0,05	-0,3*	-0,2*	-0,2*	-0,2*	-0,2*
АІх сутки, %	-0,2*	-0,2*	-0,2*	-0,3*	-0,3*	-0,4*
СРПВ-день, м/с	-0,07	0,3*	0,1	0,2*	0,4*	0,3*
СРПВ-ночь, м/с	0,1	0,1	-0,02	0,1	0,3*	0,3*
СРПВ-сутки, м/с	-0,03	0,2*	0,09	0,3*	0,4*	0,3*

Примечание: АІх-ао - аортальный индекс аугментации, АІх - периферический индекс аугментации, СРПВ - скорость пульсовой волны в аорте
* $p<0,05$

У девушек 12-17 достоверная корреляционная связь с возрастом была зарегистрирована только со средними значениями аортального и брахиального АІх за 24-часа, а также среднедневными значениями периферического АІх. С величиной роста достоверная связь была зарегистрирована у всех зарегистрированных параметров ригидности, кроме средней СРПВ в ночное время. Достоверная связь между весом девушек и величиной СРПВ отсутствовала. У юношей зарегистрированы более высокие значения коэффициентов корреляции между антропометрическими данными и параметрами ригидности артерий, а также большее число достоверных связей между ними.

На следующем этапе был проведен сравнительный анализ значений показателей ригидности за три временных периода между возрастными подгруппами девушек и юношей. Результаты представлены в таблице 7.4 (девушки) и 7.5 (юноши).

Таблица 7.4 - Возрастные особенности показателей ригидности артерий у девушек, Медиана (25 перцентиль; 75 перцентиль).

Параметр	12-13 лет (n=52)	14-15 лет (n=74)	16-17 лет (n=58)	Уровень значимости
АІх-ао день, %	-2 (-6; 4)	-3 (-6; -1)	-4 (-8; 0)	p>0,05
АІх-ао ночь, %	0 (-3; 4)	-1 (-4; 2,5)	-2 (-5; 1)	p>0,05
АІх-ао сутки, %	-1 (-5; 5)	-3 (-5; -1)	-4 (-7; 0)	p>0,05
АІх день, %	-58 (-63; -50)	-60 (-65; -54,5)	-62 (-67; -56)	p<0,05
АІх ночь, %	-58 (-67; -50)	-60 (-65; -53,5)	-61 (-66; -52)	p>0,05
АІх сутки, %	-57 (-64; -52)	-59 (-63,5; -55)	-63 (-66; -58)	p<0,05
СРПВ-день, м/с	8,7 (8,1; 9)	8,5 (7,9; 9,2)	8,3 (7,9; 8,9)	p>0,05
СРПВ-ночь, м/с	7,5 (7,2; 7,8)	7,8 (7,2; 8,1)	7,6 (7,3; 8,3)	p>0,05
СРПВ-сутки, м/с	8,3 (7,8; 8,6)	8,3 (7,8; 8,8)	8,2 (7,8; 8,6)	p>0,05

Примечание: АІх-ао - центральный (аортальный) индекс аугментации, АІх - периферический индекс аугментации, СРПВао - скорость пульсовой волны в аорте.

Таблица 7.5 - Возрастные особенности показателей ригидности артерий у юношей, Медиана (25 перцентиль; 75 перцентиль)

Параметр	12-13 лет (n=52)	14-15 лет (n=74)	16-17 лет (n=58)	Уровень значимости
АІх-ао день, %	-5,5 (-9; 0)	-7 (-9; -3,5)	-7 (-10; -5)	p>0,05
АІх-ао ночь, %	-1 (-4,3; 2)	-4 (-7,5; -0,5)	-6 (-10,5; -2)	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05
АІх-ао сутки, %	-4 (-8; -0,8)	-7 (-9; -3)	-7 (-9,5; -5)	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05
АІх день, %	-61 (-68;-52,8)	-64 (-69,5;-58)	-66,0 (-70,5;- 60,5)	p ₁₋₃ <0,05
АІх ночь, %	-59 (-69;-51,8)	-62 (-68; -55)	-67 (-71,5; -59)	p ₁₋₃ <0,05
АІх сутки, %	-60,5 (-68;-52,8)	-63 (-68,5;-58)	-68 (-70; -61)	p ₁₋₃ <0,05
СРПВ-день, м/с	8,0 (7,7; 8,6)	8,4 (7,9; 8,9)	8,6 (8,2; 9,1)	p ₁₋₃ <0,05
СРПВ-ночь, м/с	7,6 (7,1; 7,9)	7,7 (7,3; 8,1)	7,7 (7,3; 8,1)	p>0,05
СРПВ-сутки, м/с	7,9 (7,6; 8,2)	8,2 (7,7; 8,6)	8,3 (8,0; 8,7)	p ₁₋₃ <0,05

Примечание: АІх-ао - центральный (аортальный) индекс аугментации, АІх - периферический индекс аугментации, СРПВао - скорость пульсовой волны в аорте.

У обследованных девушек трех возрастных подгрупп среднедневная величина центрального АІх имела тенденцию к уменьшению (p<0,1). Медиана в возрасте 12-13 лет составила -2%, в 14-15 лет -3%, в 16-17 лет -4% (p<0,1). По средненочной величине центрального АІх достоверных различий между возрастными подгруппами девушек не было (p>0,05). У девушек 16-17 лет центральный АІх в среднем за сутки был достоверно более отрицательный, чем у 12-13 летних (p<0,05). Медиана периферического АІх у девушек 16-17 лет по сравнению с 12-13 летними была в среднем на 4% меньше в дневное время (-62% против -58%, p<0,05) и на 6% меньше в среднем за сутки (-63% против -57%, p<0,05). Величина периферического АІх ночью у девушек трех возрастных групп достоверно не отличалась (p>0,05).

Достоверных различий по величине СРПВ днем, ночью и в среднем за сутки между возрастными подгруппами девушек не выявлено (p>0,05). Медиана СРПВ в дневное время у девушек 12-13 лет составила 8,7 м/с, у 14-15 летних - 8,5 м/с, у 16-

17 летних 8,3 м/с. Ночью медиана СРПВ была ниже и составила 7,5 м/с в подгруппе 12-13 лет, 7,8 м/с в подгруппе 14-15 лет и 7,6 м/с в подгруппе 16-17 лет.

У юношей трех возрастных групп среднесуточная величина центрального АІх достоверно не отличалась ($p>0,05$) (таблица 7.5). Медиана в подгруппе 12-13 лет составила -5,5%, в подгруппах 14-15 и 16-17 лет -7,7%. Статистически значимые различия по средненочной величине центрального АІх были зафиксированы как между юношами 12-13 лет и 14-15 лет ($p<0,05$), так и с высокой степенью достоверности между подгруппой 12-13 лет и 16-17 лет ($p<0,001$): у юношей 12-13 лет значения АІх были достоверно выше по сравнению с другими возрастными подгруппами. Среднесуточные значения центрального АІх были достоверно ниже в 16-17 лет, чем в 12-13 лет ($p<0,05$). У юношей 16-17 лет величина периферического АІх на уровне плечевой артерии днем, ночью и в среднем за сутки была достоверно ($p<0,05$) ниже, чем у юношей 12-13 лет. У юношей 12-13 лет величина СРПВ в дневное время была в среднем на 0,6 м/с достоверно ниже, чем в подгруппе 16-17 лет ($p<0,05$).

Достоверных различий по средненочной величине СРПВ у обследованных юношей трех возрастных подгрупп выявлено не было ($p>0,05$), медиана в подгруппе 12-13 лет была 7,6 м/с, 14-15 лет и 16-17 лет - 7,7 м/с. Среднесуточная величина СРПВ у юношей старшей возрастной группы была достоверно на 0,4 м/с больше, чем у юношей 12-13 лет ($p<0,01$). Результаты сравнительного анализа величины периферического и центрального АІх между юношами и девушками трех возрастных подгрупп представлены на рисунках 7.2 – 7.7.

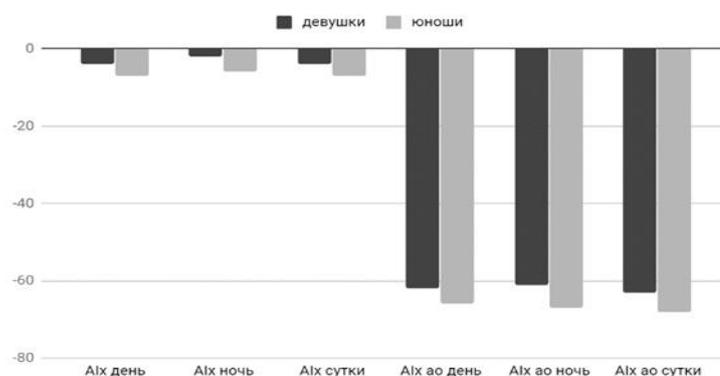


Рисунок 7.2 – Возрастные особенности величины периферического и центрального индекса аугментации у подростков 12-13 лет

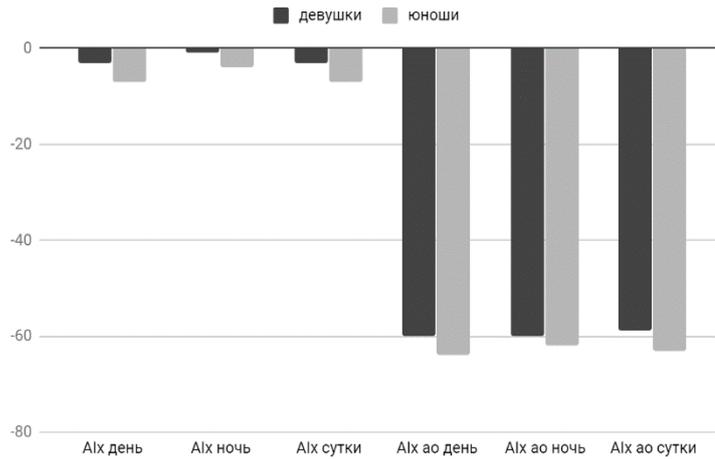


Рисунок 7.3 – Возрастные особенности величины скорости распространения пульсовой волны у подростков 14-15 лет

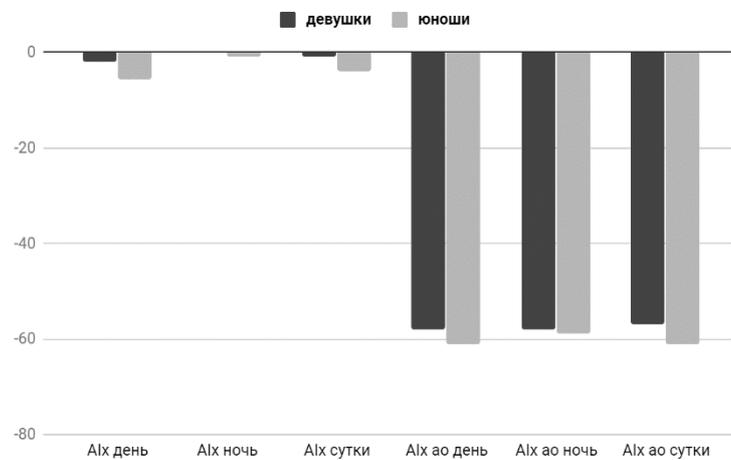


Рисунок 7.4 – Возрастные особенности величины скорости распространения пульсовой волны у подростков 16-17 лет

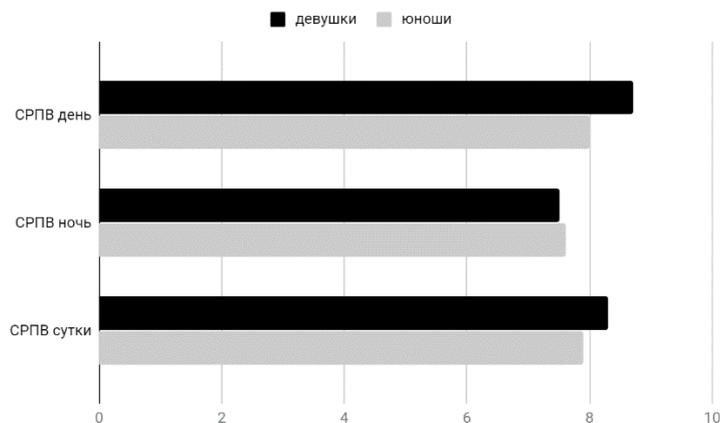


Рисунок 7.5 – Возрастные особенности величины скорости распространения пульсовой волны у подростков 12-13 лет

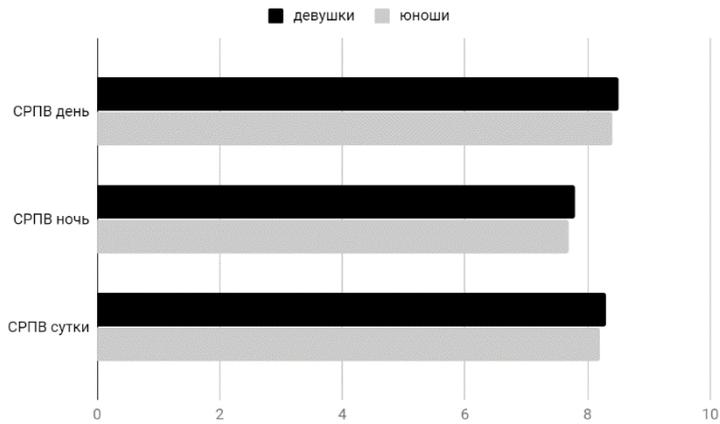


Рисунок 7.6 – Возрастные особенности величины скорости распространения пульсовой волны у подростков 14-15 лет

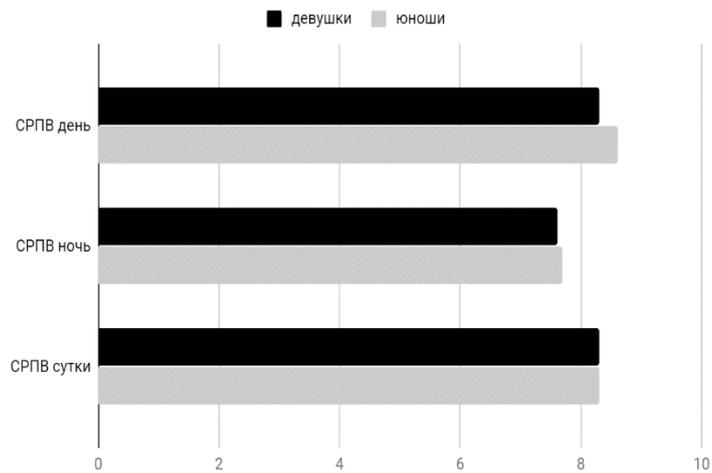


Рисунок 7.7 – Возрастные особенности величины скорости распространения пульсовой волны у подростков 14-15 лет

В подгруппе 12-13 лет достоверные различия между юношами и девушками наблюдались по дневному и среднесуточному значениям аортального АІх ($p < 0,05$). Медианы аортального АІх-день и АІх-сутки составила -2% и -1% соответственно у девушек; -5,5% и -4% у юношей.

В подгруппе 14-15 лет величина центрального АІх была во все временные периоды выше у девушек, чем у юношей ($p < 0,05$). Величина периферического АІх достоверно отличалась у юношей и девушек в дневное время и в среднем за весь период мониторингования. Медианы периферического АІх-день и АІх-сутки у девушек составила -60% и -59% против -64% и -63% у юношей соответственно

($p < 0,05$). В подгруппе 16-17 лет величина аортального и периферического АІх была у юношей во все временные периоды меньше, чем у девушек ($p < 0,05$).

Резюмируя полученные данные, можно сказать, что существуют достоверные отличия по величине периферического и центрального индекса аугментации в разное время суток у юношей и девушек, в том числе при рассмотрении отдельных возрастных подгрупп. Напротив, величина скорости пульсовой волны у юношей и девушек относительно одинаковая.

7.2 Типологические особенности суточной динамики индекса аугментации.

Для разделения выборки на группы и выделения типологических особенностей суточной динамики периферического АІх у здоровых подростков нами был использован кластерный анализ методом k-средних. Данный алгоритм позволяет образовать определенное количество групп (кластеров), которые максимально отличаются между собой [Трухачева Н.В., 2012].

Перед проведением кластеризации методом k-средних было определено оптимальное число кластеров методом сравнения межкластерных расстояний. В результате было выделено 3 кластера.

1 кластер ($n=146$) из них 53% ($n=77$) девушек и 47% ($n=69$) юношей

2 кластер ($n=92$) из них 59% ($n=55$) девушек и 41% ($n=37$) юношей

3 кластер ($n=116$) из них 43% ($n=45$) девушки и 57% ($n=55$) юношей

Нами было определено неодинаковое распределение девушек и юношей между тремя типами суточной динамики периферического индекса аугментации (согласно критерию χ^2 -квадрат Пирсона, $\chi^2=6,308$; $p < 0,05$). В 1 и 2 преобладали девушки, во 3 кластере – юноши. В таблице 7.6 представлены результаты сравнительного анализа антропометрических характеристик подростков трех кластеров с использованием анализа ANOVA и post-hoc критерия Дункана.

Таблица 7.6 - Антропометрические характеристики представителей трех кластеров, $M \pm m$

Параметр	1 кластер (n=146)	2 кластер (n=92)	3 кластер (n=116)	Уровень значимости
Возраст, лет	14,7±0,1	14,7±0,2	14,4±0,2	p>0,05
Рост, м	1,66 ±0,01	1,65±0,01	1,67±0,01	p>0,05
Вес, кг	55,4±0,7	53,9±1,0	56,4±0,8	p>0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	19,8±0,2	19,3±0,3	19,9±0,2	p>0,05

Достоверных различий по антропометрическим показателям между представителями трех кластеров обнаружено не было (p>0,05).

Три кластера отличаются как по величине периферического индекса аугментации, так и по суточной динамике этого показателя, то есть изменение его величины ночью относительно дневного уровня (рисунок 7.8, таблица 7.7).

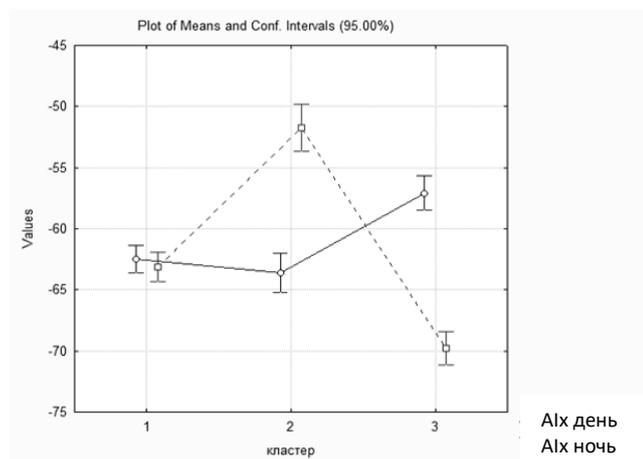


Рисунок 7.8 – Суточная динамика периферического индекса аугментации в зависимости от кластера.

Подросткам, которые входят в первый кластер, свойственно относительное постоянство периферического AIx (ME днем -63% и ночью -64%, p>0,05). У подростков, входящих во второй кластер, наблюдается повышение периферического AIx в ночное время в среднем на 8% (ME -64% днем против -54% ночью, p<0,05). В третьем кластере средняя величина периферического AIx ночью уменьшалась в среднем на 12% (ME -57 против -70%, p<0,05). Так как индекс аугментации рассчитывается путем анализа брахиальной и аортальной сфигмограмм, то различия в величине этого показателя могут говорить об особенностях формы пульсовой волны у представителей трех кластеров.

Аортальный индекс аугментации у представителей первого и второго кластера в ночное время достоверно увеличивался ($p < 0,05$), в то время как в третьем кластере данный показатель в течение суток оставался относительно постоянным ($p > 0,05$) (рисунок 7.9).

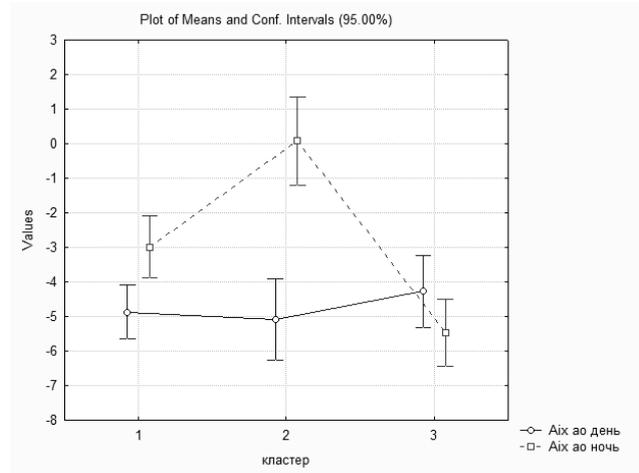


Рисунок 7.9 – Суточная динамика центрального индекса аугментации в зависимости от кластера.

Двухфазные колебания (день/ночь) со стороны СРПВ наблюдается во всех 3х кластерах: ночью средняя величина СРПВ достоверно меньше, чем днем ($p < 0,05$) (рисунок 7.10).

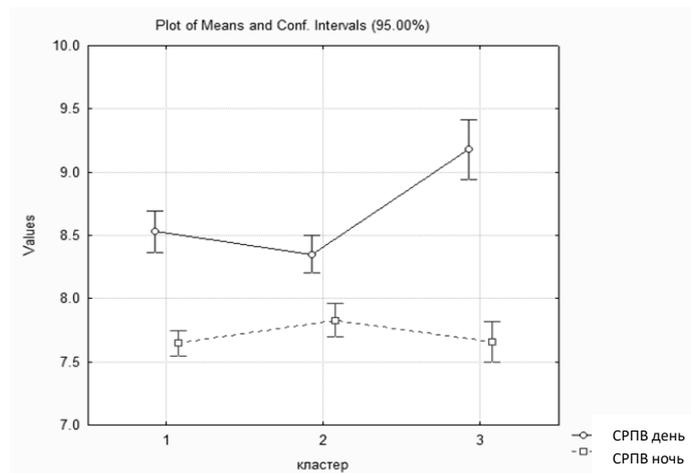


Рисунок 7.10 – Суточная динамика скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) в зависимости от кластера.

В таблице 7.7 представлены средние значения индекса аугментации для каждого кластера, а также результаты сравнительного анализа с использованием критерия Краскела Уоллиса и post-hoc критерия Данна.

Таблица 7.7 - Суточная динамика периферического и центрального индекса аугментации и скорости распространения пульсовой волны в зависимости от принадлежности к кластеру, Медиана (25 процентиль; 75 процентиль)

Параметр	1 кластер (n=146)	2 кластер (n=92)	3 кластер (n=116)	Уровень значимости
АІх день, %	-63 (-68; -58)	-64 (-69; -59)	-57 (-62; -51)	$p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
АІх ночь, %	-64 (-69; -58)	-54 (-60; -46)	-70 (-76; -65)	$p_{1-3}<0,05$ $p_{1-2}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
АІх-ао день, %	-5 (-8; -2)	-6 (-9; -2)	-4 (-8;-0,5)	$p>0,05$
АІх-ао ночь, %	-3 (-6; 0)	0 (-3;3)	-5(-9;-2)	$p_{1-3}<0,05$ $p_{1-2}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
СРПВ-день, м/с	8,4 (8,9; 7,9)	8,3 (7,8; 8,8)	8,8 (8,4; 10,0)	$p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
СРПВ-ночь, м/с	7,6 (7,3; 8,0)	7,8 (7,4; 8,3)	7,5 (7,1; 7,9)	$p>0,05$
ЧНС СРПВ, %	10,1 (5,0; 13,4)	4,8 (1,2; 10,6)	14,9 (10,1; 23,5)	$p_{1-3}<0,05$ $p_{1-2}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$

Примечание: АІх – периферический индекс аугментации, АІх-ао – центральный индекс аугментации, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны.

Среднее значение аортального АІх в дневное время между кластерами достоверно не отличалось. У подростков, входящих во 2 кластер, средние значения аортального АІх в ночное время были достоверно больше, чем в 1 и 3 кластере. У всех подростков 1 и 3 кластеров значения аортального АІх были отрицательные, в то время как у 25% детей 2 кластера значения центрального АІх принимали положительные значения больше или равные 3, что говорит об особенностях формы аортальной пульсовой волны у части детей данной группы. В 3 кластере СРПВ была в среднем статистически достоверно больше во время бодрствования, чем в 1 и 2 кластерах, однако, клиническая значимость различия в 0,1-0,5 м/с остается спорной. В ночное время СРПВ у подростков трех кластеров достоверно не отличалась (МЕ 7,5-7,8 м/с).

В таблице 7.8 представлены средние значения ЧСС, показателей брахиального и аортального давления за два временных периода: день и ночь, а

также результаты сравнительного анализа, проведенного с помощью дисперсионного ANOVA и post-hoc критерия Дункана.

Таблица 7.8 - Сравнительная характеристика кластеров по величине ЧСС, показателей брахиального и аортального давления за два временных периода: день и ночь в зависимости от принадлежности к кластеру, $M \pm m$

Параметр	1 кластер (n=146)	2 кластер (n=92)	3 кластер (n=116)	Уровень значимости
ЧСС день	84±0,8	83±0,9	87±0,9	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ЧСС ночь	66±0,7	65±0,8	67±0,8	$p > 0,05$
САД-день, мм рт.ст	118,7±0,5	118,5±0,7	120,0±0,5	$p > 0,05$
САД-ночь, мм рт.ст	104,3±0,5	104,5±0,6	105,4±0,6	$p > 0,05$
ДАД-день, мм рт.ст	70,1±0,4	70,4±0,4	70,8±0,4	$p > 0,05$
ДАД-ночь, мм рт.ст.	56,9±0,4	58,8±0,5	56,7±0,5	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
СрАД-день, мм рт.ст	85,9±0,4	86,1±0,4	86,5±0,4	$p > 0,05$
СрАД-ночь, мм рт.ст	72,1±0,4	73,9±0,5	72,0±0,5	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
САДао-день, мм рт.ст.	105,0±0,4	105,1±0,5	105,6±0,4	$p > 0,05$
САДао ночь, мм рт.ст	92,4±0,4	94,0±0,5	92,2±0,4	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ДАДао-день, мм рт.ст	72,0±0,4	72,1±0,5	72,7±0,5	$p > 0,05$
ДАДао-ночь, мм рт.ст	57,5±0,4	59,4±0,5	56,6±0,4	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
СрАДао-день, мм рт.ст	85,9±0,4	86,1±0,4	86,5± 0,4	$p > 0,05$
СрАДао-ночь, мм рт.ст	72,0±0,4	73,8±0,5	71,4 ±0,4	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

Примечание: САД – систолическое артериальное (брахиальное) давления, ДАД – диастолическое артериальное (брахиальное) давления, САДао – систолическое аортальное давления, ДАДао- диастолическое аортальное давления, ПАДао – пульсовое аортальное давление, СНС – степень ночного снижения, АІх-ао - центральный (аортальный) индекс аугментации, АІх - периферический индекс аугментации, СРПВ - скорость пульсовой волны в аорте

Кластеры достоверно отличались по средним значениям частоты пульса во время бодрствования, причем наибольшие значения были у представителей 3 кластера, а наименьшие у подростков 2 кластера ($p < 0,05$). Достоверные различия между кластерами также были выявлены по средним значениям систолического, диастолического, среднего гемодинамического давления как в аорте, так и на

уровне плечевой артерии во время сна с наибольшими средними значениями во 2 кластере ($p < 0,05$). Средние значения показателей СМАД в дневное время между кластерами не отличались ($p > 0,05$).

Далее нами была проанализирована суточная динамика ЧСС у подростков трех кластеров с помощью дисперсионного ANOVA и post-hoc критерия Дункана, данные представлены в таблице 7.9.

Таблица 7.9 - Суточная динамика частоты сердечных сокращений в зависимости от принадлежности к кластеру, $M \pm m$

Параметр	1 кластер (n=146)	2 кластер (n=92)	3 кластер (n=116)	Уровень значимости
ЦИ ЧСС	1,28±0,01	1,28±0,01	1,3± 0,01	p>0,05
СНС ЧСС, %	21,5 ±0,6	21,6±0,7	22,7±0,7	p>0,05

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений, LF/HF – индекс симпатовагального взаимодействия, ЦИ – циркадный индекс, СНС – степень ночного снижения

Изменение средней величины ЧСС в дневное и ночное время в соответствии с циклом сон/бодрствование между тремя кластерами достоверно не отличалась, что позволяет исключить колебания ЧСС в качестве фактора, определяющего динамику индекса аугментации в течение суток у представителей выделенных нами кластеров, несмотря на существующие данные о том, что АІх является ЧСС-зависимым показателем ($p > 0,05$).

Далее нами был проведен анализ величины индекса вагосимпатического баланса и его изменения в течение суток (таблица 7.10)

Таблица 7.10 - Суточная динамика индекса вагосимпатического баланса в зависимости от принадлежности к кластеру, $M \pm m$

Параметр	1 кластер (n=146)	2 кластер (n=92)	3 кластер (n=116)	Уровень значимости
LF/HF день	1,57±0,06	1,3±0,07	1,57±0,06	p ₁₋₂ <0,05; p ₂₋₃ <0,05
LF/HF ночь	1,08±0,04	0,98±0,05	1,06±0,04	p>0,05
ЦИ LF/HF	1,45±0,02	1,32±0,02	1,56±0,02	p ₁₋₃ <0,05; p ₁₋₂ <0,05; p ₂₋₃ <0,05

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений, LF/HF – индекс вагосимпатического взаимодействия, ЦИ – циркадный индекс

Между тремя кластерами выявлены достоверные различия по величине индекса вагосимпатического взаимодействия LF/HF во время бодрствования ($p < 0,05$). Хотя средние значения лежат в физиологических границах и в среднем говорят о преобладании нормотонии среди обследованных подростков, во втором кластере в дневное время среднее значение индекса LF/HF было минимальными по сравнению с первым и третьим кластером и составило $1,3 \pm 0,07$ ($p < 0,05$). У подростков первого и третьего кластера средняя величина индекса вагосимпатического взаимодействия достоверно не отличалась и составила $1,57 \pm 0,06$ ($p > 0,05$). В ночное время достоверных различий по среднему значению LF/HF зарегистрировано не таким образом, несмотря на разную величину вегетативного тонуса в дневное время у подростков трех кластеров в ночное время происходит снижение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной ($p > 0,05$). Суточные колебания индекса вагосимпатического взаимодействия согласно рассчитанному циркадному индексу LF/HF были наибольшими в третьем кластере ($1,56 \pm 0,02$), что говорит о большей изменчивости взаимодействия симпатического и парасимпатического контуров регуляции в зависимости от цикла сон-бодрствование у подростков данной группы, по сравнению с первым и вторым кластером. У подростков второго кластера, напротив, суточные колебания день/ночь индекса LF/HF оказались наименьшими и составили $1,32 \pm 0,02$.

Далее был проведен сравнительный анализ кластеров по величине амплификации систолического АД (таблица 7.11).

Таблица 7.11 - Амплификации систолического давления в дневное и ночное время в зависимости от принадлежности к кластеру, $M \pm m$

Параметр	1 кластер (n=146)	2 кластер (n=92)	3 кластер (n=116)	Уровень значимости
А САД-день	$13,7 \pm 0,3$	$13,4 \pm 0,3$	$14,4 \pm 0,3$	$p_{2-3} < 0,05$
А САД-ночь	$11,9 \pm 0,3$	$10,5 \pm 0,4$	$13,3 \pm 0,5$	$p_{1-3} < 0,05$; $p_{1-2} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$

Примечание: А САД-день – амплификация систолического артериального давления днем, А САД-ночь

Величина амплификации давления, то есть разницы между величиной брахиального и аортального систолического давления, во втором кластере по

сравнению с третьим кластером была достоверно меньше как днем ($13,4 \pm 0,3$ против $14,4 \pm 0,3$; $p < 0,05$), так и ночью ($10,5 \pm 0,4$ против $13,3 \pm 0,5$; $p < 0,05$).

С целью выявления особенностей суточного профиля брахиального и аортального давления у подростков с разным суточным профилем периферического АД нами было проведено сравнение выделенных групп между собой (таблица 7.12).

Таблица 7.12 - Степень ночного снижения брахиального и аортального давления у подростков в зависимости от принадлежности к кластеру, $M \pm m$

Параметр	1 кластер (n=146)	2 кластер (n=92)	3 кластер (n=116)	Уровень значимости
СНС САД, %	$12,2 \pm 0,3$	$11,7 \pm 0,4$	$12,4 \pm 0,4$	$p > 0,05$
СНС ДАД, %	$18,9 \pm 0,5$	$16,2 \pm 0,7$	$19,1 \pm 0,6$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
СНС СрАД, %	$15,9 \pm 0,4$	$14,0 \pm 0,6$	$16,7 \pm 0,6$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
СНС САДао, %	$12,0 \pm 0,3$	$9,2 \pm 0,5$	$12,6 \pm 0,4$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
СНС ДАДао, %	$19,9 \pm 0,5$	$15,4 \pm 0,8$	$21,9 \pm 0,6$	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
СНС СрАД, %	$16,1 \pm 0,4$	$14,2 \pm 0,6$	$17,4 \pm 0,5$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

Примечание: СНС САД – степень ночного снижения периферического систолического артериального давления, СНС ДАД – степень ночного снижения периферического диастолического артериального давления, СНС СрАД – степень ночного снижения периферического среднего гемодинамического артериального давления, СНС САДао – степень ночного снижения центрального систолического артериального давления, СНС ДАДао – степень ночного снижения центрального диастолического артериального давления, СНС СрАДао – степень ночного снижения центрального среднего гемодинамического артериального давления

По результатам проведенного сравнительного анализа кластеры достоверно отличались по степени ночного снижения как брахиального, так и аортального давления ($p < 0,05$), кроме САД ($p > 0,05$). Наибольшая величина СНС была зарегистрирована у представителей третьего кластера, а наименьшая – у подростков второго кластера ($p < 0,05$).

В первом кластере и третьем кластере у большинства подростков брахиальное и аортальное САД, ДАД и СрАД снижались оптимально, в то время как среднее значение СНС центрального САД у подростков второго кластера соответствовали недостаточному снижению в ночное время. При рассмотрении частоты встречаемости отдельных циркадных паттернов, то недостаточное снижение САД в первом кластере встречалось у 10% подростков, недостаточное снижение ДАД лишь у 3% (у 4 подростков из 146). Во втором кластере САД недостаточно снижалось у 32% детей, а ДАД – у 14%. В третьем кластере недостаточное снижение САД было зафиксировано у 9% подростков, а недостаточное снижение ДАД – у 4%. Среднее гемодинамическое давление снижалось менее чем на 10% в первом кластере у 4% подростков, во втором кластере у 19% подростков, а в третьем кластере у 3% подростков.

Таким образом, использование метода k-средних позволило выделить три типа суточных профиля ригидности артерий среднего и малого калибра на основе циркадного ритма периферического индекса аугментации у здоровых подростков. Учитывая достоверные различия между полученными группами по среднедневным и средненочным значениям брахиального и аортального систолического, диастолического, пульсового и среднего гемодинамического АД и, что важно, степени ночного снижения АД, можно предположить определенную роль суточной динамики ригидности артерий среднего и малого калибра в становлении суточной динамики брахиального и аортального АД.

7.3 Построение прогностических моделей типа циркадной организации ригидности сосудистой стенки на основе результатов суточного мониторинга артериального давления и холтеровского мониторинга ЭКГ.

С учетом приведенных результатов кластерного анализа методом k-средних и анализа достоверных межгрупповых различий параметров брахиального и

аортального давления, а также ригидности сосудистой стенки, второй кластер можно квалифицировать как группу риска развития артериальной гипертензии. Для решения задачи прогнозирования типа циркадной организации периферического и центрального индекса аугментации по параметрам суточного мониторирования АД и Холтер-ЭКГ целесообразно применение дискриминантного анализа (ДА). Данный вид статистического многофакторного анализа активно используется в биомедицинских исследованиях и позволяет выполнять классификацию исходных наблюдений [Глушаков А.И., 2009; Бых А. И. с соавт., 2010; Орлов А.И., 2014]. Результатом ДА является получение нескольких функций классификации, по которым определяют, к какой из групп относится изучаемый объект, причем количество функций классификации равно количеству групп.

Каждая функция позволяет вычислить веса классификации по формуле:

$$S_i = c_i + w_{i1} * x_1 + w_{i2} * x_2 + \dots + w_{im} * x_m,$$

где S_i – результат показателя классификации; i – соответствующая группа; 1,2,...,m – номер переменной; w - веса для каждой из переменных; x – значение переменной, c –весовой коэффициент.

Для начала нами в целях классификации был использован пошаговый ДА с использованием в качестве аргументов всех параметров, имевших достоверные межгрупповые различия. В таблице 7.13 представлены весовые коэффициенты параметров, которые используются для вычисления показателя классификации для групп с разным суточным профилем ригидности артерий.

Таблица 7.13 - Весовые коэффициенты параметров, которые используются для вычисления показателя классификации для кластеров с разным суточным профилем ригидности артерий

Параметр	1 кластер	2 кластер	3 кластер
1	2	3	4
СНС СРПВ	-0.825	-0.888	-0.757
ЦИ LF/HF	96.701	96.071	105.513
СНС ДАД	-0.073	-0.114	-0.368
СНС ДАДао	-0.881	-0.962	-0.606
СНС ЧСС	0.316	0.379	0.282

Продолжение таблицы 7.13

1	2	3	4
возраст	3.578	3.458	3.322
ДАДао сутки	3.202	3.293	3.213
СРПВ день	6.933	6.875	7.314
А ДАДдень	0.100	0.076	0.450
А ДАДночь	-0.392	-0.378	-0.648
ПАДао ночь	2.607	2.704	2.582
СНС САД	0.956	1.100	1.014
ИМТ	1.160	1.038	1.203
LF/HF ночь	84.745	85.477	91.190
LF/HF день	-65.781	-66.710	-70.755
СНС СрАД	0.090	0.084	0.017
Константа	-283.480	-287.841	-295.680

Примечание: СНС СРПВ – степень ночного снижения скорости распространения пульсовой волны, ЦИ LF/HF – циркадный индекс индекса вагосимпатического взаимодействия, СНС ДАД - степень ночного снижения диастолического артериального давления, СНС ДАДао - степень ночного снижения аортального диастолического давления, СНС ЧСС – степень ночного снижения частоты сердечных сокращений, ДАДао сутки – среднесуточная величина аортального диастолического давления, СРПВ день – среднедневная величина скорости распространения пульсовой волны, А_ДАД – амплификация диастолического давления, ПАДао ночь – средненочная величина аортального пульсового давления, СНС САД - степень ночного снижения систолического артериального давления, ИМТ – индекс массы тела, LF/HF ночь – средненочная величина индекса вагосимпатического взаимодействия, LF/HF день – среднедневная величина индекса вагосимпатического взаимодействия, СНС СрАД – степень ночного снижения среднего гемодинамического давления

Многомерный F-критерий, определяющий различия между группами был значим при $p < 0,00001$, что свидетельствует о статистической значимости полученных моделей. Весовые коэффициенты для каждой переменной дискриминантной функции могут интерпретироваться следующим образом: чем больше коэффициент, тем больше вклад соответствующей переменной в дискриминацию групп. Из всего комплекса применённых наиболее высокий вес в формирование межгрупповых различий вносят следующие параметры: величина среднего гемодинамического давления в дневное и ночное время, а также степень его ночного снижения.

Учитывая возможность применения двух разных методов диагностики – суточного мониторирования АД и холтеровского мониторирования ЭКГ, на следующем этапе нами были разработаны две прогностические модели в зависимости от метода, которым предположительно располагает при обследовании врач-педиатр: СМАД или Холтер-ЭКГ.

В первом случае три функции классификации выглядели следующим образом:

$$S1 = -273 + 2,038 * \text{СНС ДАД} + 1,309 * \text{САД ночь} + 1,100 * \text{СрАД ночь} - 0,466 \text{ ДАД день} + 2,705 * \text{ДАД ночь} + 1,364 * \text{САД день} + 0,666 * \text{СНС САД} \quad (1)$$

$$S2 = -276 + 1,915 * \text{СНС ДАД} + 1,287 * \text{САД ночь} + 1,195 * \text{СрАД ночь} - 0,420 \text{ ДАД день} + 2,630 * \text{ДАД ночь} + 1,353 * \text{САД день} + 0,763 * \text{СНС САД} \quad (2)$$

$$S3 = -277 + 1,828 * \text{СНС ДАД} + 1,523 * \text{САД ночь} + 1,070 * \text{СрАД ночь} - 0,166 \text{ ДАД день} + 2,383 * \text{ДАД ночь} + 1,205 * \text{САД день} + 0,881 * \text{СНС САД} \quad (3),$$

где ДАД день - средненеделные значения диастолического давления, ДАД ночь - средненочные значения диастолического артериального давления, СНС ДАД - степень ночного снижения диастолического артериального давления, САД день - средненеделные значения систолического артериального давления, САД ночь - средненочные значения систолического артериального давления, СНС САД - степень ночного снижения систолического артериального давления, СрАД ночь - средненочные значения среднего гемодинамического давления

Второй вариант математической модели, основанной на данных холтеровского мониторирования ЭКГ с учетом роста подростка, выглядит следующим образом:

$$S1 = -393 + 283 * \text{рост} + 0,870 * \text{ЧСС день} + 1,628 * \text{ЧСС ночь} - 71,6 * \text{LF/HF день} + 94,655 * \text{LF/HF ночь} + 99,3 * \text{ЦИ} * \text{LF/HF} \quad (1)$$

$$S2 = -386 + 281 * \text{рост} + 0,891 * \text{ЧСС день} + 1,584 * \text{ЧСС ночь} - 71,4 * \text{LF/HF день} + 93,9 * \text{LF/HF ночь} + 97,1 * \text{ЦИ} * \text{LF/HF} \quad (2)$$

$$S3 = -413 + 286 * \text{рост} + 0,922 * \text{ЧСС день} + 1,624 * \text{ЧСС ночь} - 77,1 * \text{LF/HF день} + 101,4 * \text{LF/HF ночь} + 107,4 * \text{ЦИ} * \text{LF/HF} \quad (3)$$

где LF/HF_{день} и LF/HF_{ночь} – среднедневной и средненочной индекс вагосимпатического взаимодействия; ЦИ – циркадный индекс.

Многомерный F-критерий, определяющий различия между группами был значим при $p < 0,00001$, что свидетельствует о статистической значимости полученных моделей.

Подставив в каждое уравнение значение величины параметра у конкретного подростка, рассчитываются три показателя классификации, после чего определяется к какой группе относится обследуемый подросток по наибольшему значению.

Таким образом, для прогнозирования суточного профиля ригидности артерий можно рекомендовать использовать как параметры суточного мониторинга артериального давления, так и холтеровского мониторинга ЭКГ. Выявленные различия между кластерами удовлетворительно описываются системой уравнений, полученных в результате дискриминантного анализа. Данные уравнения могут использоваться для прогноза суточного профиля ригидности артерий либо по величине и суточному профилю периферического АД, либо по вегетативному тону с учетом роста подростка. Это позволяет сократить объём исследований и осуществить определение типа суточной динамики ригидности артерий среднего и малого калибра даже при доступности одного из методов диагностики при некотором снижении точности прогноза. Данные прогностические модели легли в основу разработанного нами алгоритма комплексной диагностики состояния сердечно-сосудистой системы у детей подросткового возраста (приложение 3). Зарегистрирована заявка на получение патента на изобретение «Математическая модель для прогнозирования суточного профиля ригидности артерий среднего и малого калибра» №2019113651 (026343) от 30.04.2019.

ГЛАВА 8 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Функционирование сердечно-сосудистой системы обладает четкой циркадной организацией, а суточные колебания артериального давления, частота сердечных сокращений, вариабельность сердечного ритма и сердечного выброса синхронизированы с циклом сон-бодрствование [Снежицкий В.А. с соавт., 2013; Зенина О.Ю. с соавт. 2017; Veerman D.P. et al, 1995]. Рассогласование и изменение структуры циркадного ритма рассматриваются как донозологическое состояние, свидетельствующее о нарушении системы регуляции физиологических функций и наличии риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [Бородулина Е.В. с соавт., 2012; Чибисов С.М. с соавт., 2014]. Проведённый анализ литературы показал, что совершенствование методов, позволяющих длительно регистрировать показатели ССС, а также изучение циркадной организации ее параметров являются актуальными направлениями в биомедицинских исследованиях. Именно исследование ритмической организации гемодинамических параметров может оказаться ключевым в определении групп потенциального риска развития артериальной гипертензии.

Однако в настоящее время особенности суточной динамики аортального давления и показателей ригидности сосудистой стенки у детей подросткового возраста практически не изучены. Кроме того, оценка циркадианной организации функционирования ССС у подростков производится в основном на основе данных, полученных во взрослой популяции, что может приводить к неверной трактовке полученных результатов.

Целью нашего исследования было установить типологические особенности суточного профиля ригидности сосудистой стенки у детей подросткового возраста, их вклад в формирование ритма центрального и периферического АД и сформировать представление о возможности их использования в оценке потенциального риска развития артериальной гипертензии.

В соответствии с поставленной целью на первом этапе исследования проводилось физикальное обследование подростков, которое позволило дать

исходную характеристику исследуемой группе подростков. Затем проводилось суточное мониторирование артериального давления, которое в настоящее время является основным для изучения циркадной организации брахиального АД [Stergiou G. S. et al., 2018]. Развитие медицинских технологий привело к появлению новых возможностей, а именно неинвазивного измерения давления в аорте и параметров артериальной ригидности, которые на современном этапе рассматриваются в качестве независимых факторов риска манифестации гипертензии и являются более точными предикторами по сравнению с брахиальным давлением [Vlachopoulos C. et al., 2010].

Полученные на данном этапе данные указывают на наличие гендерных и возрастных особенностей уровня брахиального и аортального АД у подростков 12-17 лет, которые проявляются в достоверно более высоких средних значениях уровня периферического и центрального САД и ПАД за три временных периода (день, ночь и сутки) у юношей по сравнению с девушками ($p < 0,01$). Кроме того, в группе юношей были выявлены возрастные особенности величины среднедневного, средненочного и среднесуточного уровней систолического и среднего гемодинамического периферического и центрального АД, которые заключаются в более высоких значениях данных показателей у юношей 16-17 лет по сравнению с младшими возрастными подгруппами.

Корреляционный анализ показал, что в обследованных возрастных подгруппах юношей увеличение длины тела с возрастом сопровождалось увеличением значений дневного, ночного и среднесуточного уровней периферического САД, причем в 12-13 лет чувствительность уровня САД к изменению роста выше, чем в старших возрастных подгруппах ($p < 0,01$). У девушек достоверных различий по средним значениям параметров брахиального и аортального давления между возрастными подгруппами выявлено не было ($p > 0,05$), что также было подтверждено отсутствием достоверной корреляционной связи между параметрами СМАД и возрастом девушек. Обращают на себя внимание результаты сравнительного анализа возрастных подгрупп юношей и девушек между собой. Так, максимальное количество различий между

подростками разного пола было выявлено в подгруппе 14-15 лет. Выявленные возрастные различия уровня АД скорее всего обусловлены разным темпом полового созревания и морфофункциональными изменениями, которые сопровождают пубертатный период развития организма, например, ростовым скачком у юношей, который происходит позже, чем у девушек [Rogol A.D. et al., 2010]. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований других авторов [Васильева Р.М. с соавт., 2015]. Так, по данным Васильевой Р.М. (2015), у подростков перестройки центральной гемодинамики происходят гетерохронно и сопровождаются максимально выраженными половыми различиями в 14 лет. Повышение уровня брахиального и аортального АД во время пубертатного периода ряд авторов связывают с увеличением плазменной концентрации андрогенов и соматотропина, которые непосредственно связаны с активацией прессорных систем, что, в свою очередь, объясняет полученные нами результаты [Shankar R.R., 2005; Reckelhoff J. F., 2011; Tu W. et al., 2009].

Далее в ходе исследования была проанализирована разница между величиной брахиального и аортального давления у подростков – феномен амплификации. Он объясняется тем, что упруго-эластические свойства меняются по ходу сосудистого русла в сторону повышения жесткости сосудов на периферии, так как в них, по сравнению с магистральными артериями, более выражен мышечный компонент, а не эластические волокна [John E. Hall., 2015; Kim J., 2015; Holzapfel G. A., 2017; Espinosa M. G. et al., 2018]. Физиологический смысл амплификации – препятствие угасанию волны давления, чтобы обеспечить адекватную перфузию тканей. Кроме качественных характеристик сосудистой стенки на ригидность артерий среднего калибра напрямую влияет вазомоторный тонус, который в свою очередь модулируется симпатическим отделом вегетативной нервной системы, эндотелиальными и другими гуморальными вазоактивными факторами [Wilkinson I. B., 2004; Swierblewska, E., 2010; Jaiswal M., 2013; Sehgel N. L., 2015; Villacorta L., 2015; Aroor A. R., 2018]. Зафиксированная нами разность средних величин систолического давления в аорте и в плечевой артерии у подростков 12-17 лет была достоверно больше таковой для

диастолического давления как у девушек, так и у юношей ($p < 0,0001$). Таким образом, нами получено подтверждение относительного постоянства ДАД на протяжении сосудистого русла (от центра к периферии), что согласуется с данными других авторов и результатами исследований в старших возрастных группах [Милягин В. А., 2010; Амелина А.Б., 2013; Sharman J. E. et al., 2009; Boardman H. et al., 2016].

Выявленные гендерные особенности амплификации систолического давления, заключающиеся в более высоких значениях прироста брахиального давления как в дневные, так и в ночные часы у юношей по сравнению с девушками того же возраста, могут быть следствием разной активности симпатического отдела нервной системы и гуморальных вазоактивных факторов у подростков разных полов. Это предположение было подтверждено выявленными нами различиями по величине параметров ВСР у юношей и девушек. Так, у юношей 12-17 лет зафиксированы достоверно более низкие средние значения RMSSD и относительные величины HF% как в дневное, так и в ночное время по сравнению с девушками. Это может указывать на более выраженные модулирующие влияния симпатического отдела ВНС у юношей по сравнению с девушками. У юношей средние значения относительной мощности вазомоторных волн в дневное время были достоверно выше, чем у девушек, что по мнению ряда авторов рассматривается как признак напряжения механизмов адаптации, отвечающих за стабильность АД, а также может способствовать повышению АД у юношей, например, при повышении физической нагрузки и воздействии факторов риска [Царев Н.Н., 2017; Michels N. et al., 2013].

Анализ циркадного ритма периферического и центрального АД позволил выявить гендерные особенности суточного профиля САД и ДАД, которые заключаются в уменьшении степени ночного снижения брахиального и аортального давления по мере взросления у здоровых юношей и отсутствие таких изменений у девушек 12-17 лет. Тенденция к уменьшению с возрастом степени ночного снижения периферического давления у юношей указывает на особенности возрастной динамики становления циркадной организации вегетативного контура

регуляции ригидности сосудистой стенки, лежащей в основе суточного профиля артериального давления. В ходе исследования были разработаны таблицы процентильного степени ночного снижения САД, ДАД и СрАД у подростков. Оказалось, что для циркадного ритма брахиального и аортального диастолического давления у подростков свойственен сдвиг коридора 25-75 перцентилей в сторону более высоких значений степени ночного снижения ДАД по сравнению с таковым для СНС САД (14-23% и 9-15% соответственно). Это, вероятно, связано с различным вкладом вазомоторного компонента в формирование циркадианных колебаний систолического и диастолического давления. Кроме того, значения 95 перцентилей, по которым определяется выраженное нарушение суточного профиля АД в сторону его в чрезмерного снижения, для брахиального и аортального диастолического давления составляют 28-29%, что превышает общепринятые нормативные значения для взрослой популяции (22%). Полученные данные могут быть использованы для повышения точности при расшифровке данных СМАД и интерпретации полученных результатов у подростков.

Для выявления вклада параметров СМАД, ригидности сосудистой стенки и индекса вагосимпатического взаимодействия в степень ночного с снижения периферического давления нами был использован метод множественной регрессии, по результатам которой было получено три уравнения: для СНС САД, СНС ДАД и СНС СрАД с высоким коэффициентом детерминации при уровне значимости $p < 0,00001$, что говорит о высоком качестве полученных моделей. Полученные данные указывают на наличие линейной полипараметрической зависимости между степенью ночного снижения АД и параметрами аортального давления, ригидностью сосудистой стенки и индексом вагосимпатического баланса в разное время суток, что подтверждает нашу гипотезу о том, что в основе суточного профиля АД лежит ритмическая организация ригидности сосудистой стенки.

Для того, чтобы определить место отдельных параметров, доступных для оценки в ходе проведения диагностического исследования ССС, мы выбрали кластерный анализ в качестве метода классификации. Построенная нами с

помощью иерархической кластеризации горизонтальная дендрограмма позволила выявить три класса параметров, описывающих функциональное состояние ССС. Первый класс (дневные и ночные значения СРПВ и АІх-ао) характеризует эластические свойства аорты, второй (дневные и ночные значения ЧСС, СрАД, ДАД и САД) инотропную и хронотропную функцию сердца, и, косвенно, общее периферическое сопротивление сосудов, третий класс (дневные и ночные значения периферического АІх) – ригидность артерий среднего и малого калибра. В результате мы определили, что периферический индекс аугментации и его суточная динамика являются самостоятельной характеристикой ССС.

В литературных источниках есть лишь немногочисленные данные о динамике АІх в течение суток, причем эти исследования ориентированы на выявление риска прогрессирования и степени тяжести АГ или другого сердечно-сосудистого заболевания, а также особенностей ригидности при различной внесердечной патологии, а данные в основном получены при исследовании взрослой популяции [Недогода С.В. и др., 2017; Papaioannou T. G. et al., 2006; Osman M. W. et al., 2017; Laurent S. et al., 2019]. По данным Дорогова И.В. с соавт. (2016) значения центрального и периферического АІх возрастали в ночное время по сравнению с дневными часами, что согласуется с нашими результатами, полученными по общей группе подростков. В статье Моисеевой С.Л. и Мюллер-Виефель Д.Е. (2010) описаны два дневных пика периферического АІх – в 11-12 и 19-20 часов с последующим ночным снижением величины АІх, но размер исследуемой группы – 10 человек, что крайне мало для того, чтобы делать какие-то выводы, а подобные результаты в других источниках не встречаются [Моисеева С.Л. с соавт., 2010]. По данным Ледяева М.Я. и Светловой Л.В. (157 подростков 12-18 лет) суточный профиль аортального АІх представляет собой повышение значений аортального АІх в ночное время, его минимальная величина приходится на 11-12 часов дня, а максимальные на 2-3 часа ночи [Ледяев М.Я. и др., 2013]. В ходе анализа актуальных публикаций по данной теме, нами не было найдено работ, освещающих и анализирующих степень изменения индекса аугментации в ночное время и ее связь с циркадным ритмом АД у здоровых подростков.

Применение кластерного анализа позволило выявить три типа суточного профиля периферического АІх, что в определенной степени объясняет противоречивость полученных данных разными исследователями. У подростков первого кластера периферический АІх в течение суток значимо не изменялся. Второму кластеру свойственно увеличение периферического АІх в ночное время, а третьему, напротив, уменьшение данного показателя.

В ходе анализа данных СМАД у подростков в зависимости от принадлежности к кластеру нами была выявлена связь между типом суточного профиля периферического индекса аугментации как показателя ригидности артерий среднего и малого калибра. Так, наибольшая степень снижения АД соответствовала большей амплитуде изменения периферического индекса аугментации в виде его уменьшения во время сна в среднем на 23% от дневной величины (третий кластер). Это в свою очередь может быть объяснено достаточно высокой активностью симпатического отдела ВНС в дневное время, что непосредственно сказывается на ригидности артерий мышечного типа, прежде всего артериол, за счет повышения их тонуса. В ночное время, выраженность симпатических влияний значительно снижается, что у подростков третьего кластера демонстрируется снижением величины индекса вагосимпатического взаимодействия в сторону относительного равновесия, причем отношение величины $LF/HF_{\text{день}}$ к $LF/HF_{\text{ночь}}$ в этой группе наибольшее, что подтверждает высокую изменчивость тонуса ВНС, связанную с циклом сон-бодрствование у подростков данной группы. Следовательно, снижение ригидности артерий среднего и малого калибра в ночное время способствует большему снижению АД в ночное время. Во время сна за счет горизонтального положения тела происходит изменение гемодинамики в сторону увеличения венозного возврата, что приводит к увеличению ударного объема. Одновременно с этим происходит снижение ОПСС и ЧСС за счет снижения активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Данные изменения приводят к снижению амплитуды отраженной волны, что, свою очередь, и объясняет снижение периферического индекса аугментации во время сна.

У подростков первого кластера периферический индекс аугментации в дневное и ночное время оставался относительно одинаковым, однако, степень снижения АД у подростков данной группы достоверно не отличалась от представителей третьего кластера. Это может быть связано с различиями в характере изменения параметров пульсовой волны в положении стоя у подростков данной группы. Так, по данным *Bas van den Bogaard (2011)* при изменении положения тела из горизонтального в вертикальное, что и происходит после пробуждения, несмотря на повышение ОПСС наблюдается снижение амплитуды отраженной пульсовой волны, что проявляется в отсутствии повышения значений AIx , несмотря на рефлекторный вазоспазм и повышение ЧСС за счет активации симпатического отдела ВНС. Авторы связывают это с дилатацией сосудов скелетной мускулатуры, что, в свою очередь, приводит к снижению степени отражения пульсовой волны, а также увеличивает ее время распространения [*Bas van den Bogaard et al., 2011; Tikkaoski Antti J. et al., 2018*].

У подростков второго кластера, напротив, в ночное время наблюдалось увеличение периферического индекса аугментации в среднем на 16% от дневной величины и наименьшее снижение артериального давления во время сна. Соотношение активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС в данной группе менялось в меньшей степени, что может свидетельствовать в пользу недостаточного снижения симпатических влияний в ночное время относительно дневного уровня. Это в свою очередь и приводит к недостаточному снижению артериального давления. Повышение периферического индекса аугментации в ночное время у подростков данной группы может быть связано с рядом факторов. Во-первых, в положении лежа амплитуда отраженной пульсовой волны может увеличиваться в связи с определенным увеличением ОПСС, что является также одним из вариантов поддержания гемодинамических параметров в пределах нормы при переходе в горизонтальное состояние при недостаточном повышении ударного объема [*Vrachatis D. et al., 2014*]. Отсутствие снижения симпатических влияний в ночное время вносит дополнительный вклад в повышение тонуса резистивных сосудов, тем самым приводя к увеличению амплитуды отраженной волны, что

регистрируется в виде повышения периферического индекса аугментации во время сна. Кроме того, нельзя исключать возможное повышение ОПСС за счет гуморального звена регуляции. Дополнительный вклад вносит снижение ЧСС в ночное время. Так, согласно данным Wilkinson I.B. (2000) при снижении ЧСС на каждые 10 ударов в минуту аортальный индекс аугментации увеличивается на 3,9%, что связано с удлинением продолжительности систолы, а также рефлекторным повышением ОПСС. Можно предположить, что между ЧСС и периферическим индексом аугментации существует такая же зависимость. Таким образом, повышение ригидности артерий среднего и малого калибра в ночное время, которое наблюдается у подростков второго кластера, препятствует адекватному снижению АД во время сна.

Все три кластера характеризуются наличием двухфазных колебаний (день/ночь) со стороны СРПВ, демонстрируя ее ночное снижение относительно дневного уровня ($p < 0,05$). Так как СРПВ является АД-зависимым показателем, вероятно, ее снижение в ночное время в первую очередь связано со снижением САД во время сна. В рамках нашего исследования мы не выявили клинически значимых различий по величине СРПВ у юношей и девушек подросткового возраста, а ее величина статистически достоверно отличалась между тремя кластерами только в дневные часы, однако, клиническая значимость различий вызывает сомнения. У подростков 12-17 лет коридор 25-75 перцентилей составил 7,9-9,0 м/с для дневных значений СРПВ и 7,2 – 8,1 м/с для ночных. На наш взгляд, у детей СРПВ имеет меньшую прогностическую значимость в рамках комплексной диагностики функционального состояния ССС, так как ее величина в большей степени зависит от структурного компонента ригидности сосудистой стенки, то есть соотношения эластин/коллаген, наличия артериосклероза и атеросклероза, а не от вазомоторного компонента, который у подростков является доминирующим.

Согласно литературным данным, наиболее прогностически неблагоприятным в плане вероятности развития артериальной гипертензии является недостаточная степень ночного снижения АД [Ohkubo T. et al., 2002; White W.B., 2017]. Во всех кластерах по нашим данным средняя величина СНС АД

по группе попадала в оптимальный коридор 10-20%. Поэтому при определении потенциальной группы риска мы опирались не только на средние значения СНС АД и характеристики вегетативного статуса подростков, но и на долю подростков с недостаточным ночным снижением САД, ДАД и СрАД. Так, по нашим данным именно во втором кластере процент подростков с таким суточным паттерном был наибольшим – 32% для СНС САД, 14% для СНС ДАД и 19% для СНС СрАД.

Таким образом, совокупность выявленных нами различий между кластерами позволяют выделить второй тип суточного профиля ригидности артерий (2 кластер) как неблагоприятный и представить его в качестве группы потенциального риска. Полученные типы суточного профиля ригидности артерий среднего и малого калибра были описаны нами системой уравнений, полученных в результате математического моделирования с использованием дискриминантного анализа, которые позволяют отнести объект с определенным набором признаков к одному из известных кластеров. В результате мы получили три прогностические модели. Первая модель основана на совокупности данных СМАД и Холтер-ЭКГ. Вторая модель построена на основе показателей суточного мониторинга АД, а в третьей используются антропометрические данные подростка и результаты холтеровского мониторинга с оценкой вегетативного статуса. Учитывая, что все модели имеют высокую статистическую значимость, они могут быть использованы в целях прогнозирования суточного профиля ригидности артерий среднего и малого калибра и отношения к группе риска в зависимости от того, каким методом располагает при обследовании врач-педиатр.

В качестве перспективы развития темы исследования представляется актуальным изучение гуморальных механизмов, лежащих в основе регуляции суточного профиля как периферического, так и аортального давления, а также особенности гормонального статуса у подростков в разные фазы пубертатного развития и связи половых гормонов с суточной динамикой АД.

ВЫВОДЫ

1. К гендерным особенностям периферического (брахиального) и центрального (аортального) давления у подростков 12-17 лет относятся более высокие средние значения дневного и ночного уровней систолического и пульсового давления у юношей. Половые различия закономерно проявляются с 14-15-летнего возраста и обусловлены гетерохронным изменением антропометрических показателей.
2. Для циркадного ритма брахиального и аортального диастолического давления у подростков свойственен сдвиг «процентильного коридора» (25-75 процентиль) в сторону более высоких значений степени ночного снижения по сравнению с суточной динамикой систолического давления (14% и 23% соответственно), что обусловлено различным вкладом вазомоторного компонента в формирование циркадианных колебаний систолического и диастолического давления. Верхней границей (95 процентиль) степени ночного снижения диастолического давления у юношей и девушек следует считать 28-29%, что в среднем на 6% выше общепринятого нормативного значения, по которому определяется выраженное нарушение суточного ритма артериального давления.
3. К установленным гендерным особенностям циркадных колебаний вегетативного тонуса относится смещение индекса вагосимпатического взаимодействия в сторону парасимпатического контура регуляции за счет снижения в ночное время вклада медленноволнового компонента variability сердечного ритма при относительно неизменном вкладе быстроволнового у юношей. В то время как у девушек при увеличении вклада парасимпатического контура регуляции в ночное время наблюдается снижение вклада вазомоторного компонента.
4. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у подростков может описываться тремя классами параметров суточного мониторинга артериального давления. Первый характеризует эластические свойства

аорты, второй - инотропную и хронотропную функцию сердца, а также, косвенно, общее периферическое сопротивление сосудов, третий класс – ригидность артерий среднего и малого калибра.

5. Суточная динамика периферического индекса аугментации как самостоятельная характеристика функционального состояния сердечно-сосудистой системы у подростков определяет три типа профилей ритмической организации ригидности артерий. Первый кластер характеризуется относительным постоянством ригидности сосудистой стенки в ночное время; второй – повышением, а третий – снижением ригидности артерий во время сна. Второй тип (кластер) может быть квалифицирован как критерий потенциального риска развития артериальной гипертензии у подростков.
6. Принадлежность к группе потенциального риска развития артериальной гипертензии может быть определена с помощью трех математических моделей для прогнозирования суточной динамики ригидности сосудистой стенки со высокой статистической достоверностью. Первый подход основан на последовательном использовании показателей суточного мониторирования как артериального давления, так и ЭКГ, второй – на результатах только суточного мониторирования АД, третий - холтеровского мониторирования ЭКГ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение типа суточного профиля ригидности артерий среднего и малого калибра целесообразно применять в комплексной диагностике функционального состояния сердечно-сосудистой системы у подростков в качестве критерия прогнозирования риска развития артериальной гипертензии.

2. Рекомендуется использовать разработанные нами таблицы процентильного распределения степени ночного снижения систолического, диастолического и среднего гемодинамического брахиального и аортального давления для интерпретации результатов суточного мониторирования артериального давления у подростков, определения границы физиологической нормы и выявления нарушения суточного профиля артериального давления.

3. Для отбора лиц, потенциально относящихся к группе риска развития артериальной гипертензии в связи с изменением суточной динамики ригидности сосудистой стенки, обеспечивающей адекватную циркадианную организацию артериального давления, врачу-педиатру целесообразно использовать разработанные математические модели.

4. При проведении суточного мониторирования артериального давления и холтеровского мониторирования ЭКГ следует учитывать качество ночного сна подростка, в частности частоту ночных пробуждений, по данным самооценки с помощью разработанного дневника пациента.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А_САД – амплификация систолического давления

А_ДАД – амплификация диастолического давления

АД – артериальное давление

АГ – артериальная гипертензия

ВНС – вегетативная нервная система

ВСР – вариабельность сердечного ритма

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДАДао – центральное (аортальное) диастолическое давление

ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов

ПАД – пульсовое артериальное давление

ПАДао – центральное (аортальное) пульсовое давление

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД – систолическое артериальное давление

САДао – центральное (аортальное) систолическое давление

СрАД – среднее гемодинамическое артериальное давление

СрАДао – центральное (аортальное) среднее гемодинамическое давление

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны в аорте

СНС – степень ночного снижения

ЦАД – центральное артериальное давление

ЦИ – циркадный индекс

ЧСС – частота сердечных сокращений

АІх – периферический индекс аугментации

АІх-ао – центральный индекс аугментации

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанян Н. А. Проблемы адаптации и учение о здоровье /Агаджанян Н. А., Баевский Р. М., Берсенева А. П. // Учебное пособие. - Изд-во РУДН, 2006. - 284 с.
2. Адамовская О. Н. Особенности нейровегетативного, гормонального и психоэмоционального статуса подростков на начальных этапах полового созревания / Адамовская О.Н., Ермакова И.В., Сельверова Н.Б.// Новые исследования.- 2015.- №3 (44).- С.27-42.
3. Альбицкий В. Ю., Зелинская Д. И., Терлецкая Р. Н. Заболеваемость детей и инвалидность //Российский педиатрический журнал. – 2008. – №. 1. – С. 32-34.
4. Амелина А.Б. Исследование параметров артериального и центрального аортального давления у учащихся старших классов лицея интерната / Амелина А.Б. [и др.] // Актуальные вопросы педиатрии, перинатологии и репродуктологии: межвузовский сборник научных работ / под редакцией профессора А.В. Прахова, профессора Т.Е.Потеминой, профессора С.Б.Артифексова.-V.-Н.Новгород: Гладкова О.В.,2013.- С.15-18
5. Антонова О.А. Возрастная анатомия и физиология М.: Высшее образование, 2006. — 192 с.
6. Артемова Н. М. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике: учебно-методическое пособие / Артемова Н. М., Везенова И. В., Соколов А. В.; Ряз. гос. мед. ун-т им. акад. И.П. Павлова. – Рязань: РИО РязГМУ, 2012. – 42 с.
7. Арушанян Э. Б. Значение мелатонина для деятельности сердечно–сосудистой системы и ее фармакологической регуляции. / Арушанян Э. Б., Мастягина О. А. // Экспериментальная и клиническая фармакология.- 2008. - №71(3).- С. 65–71.
8. Архангельский В. И. Гигиена с основами экологии человека: учебник/ Архангельский В. И.; под ред. ПИ Мельниченко //М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2011. - 752 с.: ил.

9. Атьков О. Ю. Артериальное давление у работающих с ночными сменами: суточные ритмы, уровни и их сезонные различия // Физиология человека. – 2012. – Т. 38. – №. 1. – С. 88-88.
10. Баевский Р. М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты В181 и практическое применение / Баевский Р. М. // Тез. докл. IV всерос. симп. Отв. ред. Н. И. Шлык., Р. М. Баевский; УдГУ. Ижевск, 2008, 344 с.
11. Баевский, Р. М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Баевский Р. М., Берсенева А. П. // М.: Медицина, 1997.- 265 с.
12. Баевский Р. М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) / Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин А.В. и др. // Вестник аритмологии. -2001. - № 24. - С. 65-87.
13. Бань А. С, Загородный Г. М. Возможные ошибки при проведении анализа вариабельности ритма сердца // Проблемы здоровья и экологии. 2010. №3 (25). С.119-123
14. Батурин В. А. Артериальная гипертензия у лиц пожилого возраста: аспекты донозологической диагностики/ Батурин В. А. [и др.] //Клиническая геронтология. – 2008. – Т. 14. – №. 11.- С.33-37.
15. Батурина М. В. Сердечно-сосудистый риск и молодой возраст: аспекты донозологической диагностики: автореф.. канд. мед. наук: 14.01. 04 : дис. – МВ Батурина, 2012.
16. Барышникова Наталья Алексеевна Методика кластеризации на основе иерархических и неиерархических методов кластерного анализа // Вестник ТИУиЭ. 2012. №1. С.81-83
17. Безруких М. М. Характер вегетативной нервной регуляции сердечного ритма у мальчиков и девочек 15-16 лет в покое и в процессе работы за компьютером / Безруких М. М., Комкова Ю. Н., Догадкина С. Б. // Новые исследования. – 2011. – Т. 1. – №. 26.- С.39-51.

18. Биянов А. Н. Особенности вегетативной регуляции у детей с артериальной гипертензией / Биянов А. Н., Софронова Л. В., Зубов Е. В. // Медицинский альманах . – 2012. – №. 5.- С.116-118
19. Бойцов С. А. Что мы знаем о патогенезе артериальной гипертензии / Бойцов С. А.// CONSILIUM MEDICUM. Артериальная гипертензия. -2005. Том 7. - №5. - С.315-319.
20. Болотова Н. В. Состояние сосудистой стенки у детей и подростков с метаболическим синдромом / Болотова Н. В. [и др.] // Проблемы эндокринологии.- 2014.- №2.- С.8-11.
21. Бородкин А. В. Суточный профиль артериальной ригидности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью / Бородкин А. В., Кароли Н. А., Ребров А. П. // Клиницист.- 2015. - №3. – С.40-45.
22. Бородулина Е.В., Джамгарова Е.В., Чиколаев А.В., Елисеева Л.Н. Донозологические состояния сердечно-сосудистой системы и их диагностика у военнослужащих плавсостава // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4-1. – С. 25-29;
23. Бочкарев М. В. Временная организация параметров центральной гемодинамики у людей с различной продолжительностью рабочей смены в периоды измененного фотопериодизма / Бочкарев М. В., Симонов В. Н., Рагозин О. Н., Радыш И. В. // Технология живых систем. 2012. Т. 9, № 4. С. 20-24.
24. Бродская, Т. А. Артериальная ригидность и болезни органов дыхания (патофизиологические механизмы и клиническое значение). / Бродская Т. А., Гельцер Б. И., Невзорова В. А. – Владивосток: Дальнаука, 2008. – 248 с.
25. Бых А. И. Использование дискриминантного анализа для диагностики хронической сердечной недостаточности у подростков / Бых А. И. [и др.] // Вестник НТУ ХПИ.- 2010.- №31.- С.16-22
26. Васильева Р. М. Индивидуальные особенности реакции показателей центральной гемодинамики на физическую нагрузку различной интенсивности у детей школьного возраста // Новые исследования.- 2011.- №29.- С.108-123

27. Васильева Р. М. Функциональные перестройки центральной гемодинамики у детей в процессе полового созревания //Новые исследования. – 2015. – №. 2 (43). – С.41-55
28. Васильева И. Н. Изучение особенностей суточного профиля артериального давления у больных, страдающих артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца/ Васильева И. Н. [и др.] //Евразийский кардиологический журнал. – 2017. – №. 3. – С.54-55.
29. Воронин И. М., Баженова Е. А. Оценка полисомнографических и гемодинамических показателей у здоровых девушек с суточным профилем dipper и non-dipper //Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2010. – Т. 15. – №. 1.- С.19-23.
30. Воропаев, Д. С. Взаимосвязь вариабельности ритма сердца и нейродинамических свойств нервной системы у подростков 14-16 лет / Воропаев Д.С., Ежова О. А. // Вариабельность сердечного ритма: Теоретические аспекты и практическое применение / Мат. IV всеросс. симп. - Ижевск, УДГУ, 2008. - С. 68-71.
31. Газизуллина П. Г. Влияние самосохранительного поведения на здоровье российских подростков: гендерный аспект //Женщина в российском обществе. – 2018. – №. 1 (86). – С.30-42.
32. Галлеев А.Р. Вариабельность сердечного ритма у здоровых детей в возрасте 6-16 лет / Галлеев А.Р., Игишева Л.Н., Казин Э.М. // Физиология человека. 2002. - Т. 28, №4. - С. 54-58.
33. Глушаков Александр Иванович Применение статистических программ и методов в медико-биологических научных исследованиях // Казанский медицинский журнал.- 2009.- №4.- С.550-555
34. Губин Д. Г. Классификация вариантов нарушений спектра биоритмов физиологических показателей / Губин Д.Г., Губин Г.Д., Комаров П.И. // Успехи современного естествознания.-2003.- №11.- С. 47 – 48.

35. Губин Д. Г. Молекулярные механизмы циркадианных ритмов и принципы развития десинхроноза / Губин Д. Г. // Успехи физиологических наук. – 2013. – Т. 44. – № 4. – С. 65–87.
36. Губин Д. Г. Преимущества использования хронобиологических нормативов при анализе данных амбулаторного мониторинга артериального давления / Губин Д. Г., Губин Г. Д., Гапон Л. И. // Вестник аритмологии.- 2000.- №16.- С. 84–94.
37. Дабровски А. Суточное мониторирование ЭКГ. / Дабровски А., Дабровски Б., Пиотрович Р.; пер. с англ. Корнеев Н. В., Грабко Н. Н., Банникова С. Д. - М.:Медпрактика, 2000.- 288с.
38. Данилюк Л.В., Погодина А.В., Рычкова Л.В. Жёсткость артериальных сосудов: основные детерминанты, методы оценки и связь с ожирением у детей (обзор литературы) // Acta Biomedica Scientifica.- 2017.- №5-1(117).- С.106-110
39. Датиева В. К. Перспективы применения мелатонина в клинической практике / Датиева В. К., Васенина Е. Е., Левин О. С. // Современная терапия в психиатрии и неврологии.- 2013.- №1.- С.47-51.
40. Датиева В. К. Применение мелатонина при нарушении сна / Датиева В. К., Ляшенко Е. А., Левин О. С. // Современная терапия в психиатрии и неврологии.- 2015.- №1.- С.36-40.
41. Демидова М. М. Циркадная ритмика показателей variability сердечного ритма у здоровых обследуемых / Демидова М. М., Тихоненко В. М. // Вестник аритмологии. 2001. - № 23. - С. 61-66.
42. Дёмин Д. Б. Возрастные особенности функциональных показателей сердечно-сосудистой системы у подростков различных арктических территорий / Дёмин Д. Б., Поскотинова Л. В., Кривоногова Е. В. // Экология человека.- 2015.- №7. – С.27-32.
43. Джанаева Э. Ф. Современные возможности донозологической диагностики сердечно-сосудистой патологии / Джанаева Э. Ф., Шеметова Г. Н., Захарова Н. Б. // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 4.- С.1-10.

44. Догадкина С. Б. Возрастная динамика временных и спектральных показателей variability сердечного ритма у детей 5-9 лет / Догадкина С. Б. // Новые исследования.- 2012.- №4 (33).- С.40-48.
45. Догадкина С. Б. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма у детей 8 лет / Догадкина С. Б. // Новые исследования.- 2011.- №27.- С.101-108.
46. Догадкина С. Б. Особенности вегетативной нервной регуляции сердечного ритма у школьников 11-13 лет/ Догадкина С. Б. // Новые исследования.- 2015.- №2 (43).- С.21-26.
47. Евсевьева М. Е. Индекс аугментации аортального давления у студенток с учетом уровня АД и факторов риска / Евсевьева М. Е. [и др.] // Российский кардиологический журнал.- 2015. -№4(120).- С. 35-36.
48. Евсевьева М. Е. Показатели центрального аортального АД у нормотензивных студентов с учетом наличия факторов риска и подходы к формированию профилактической среды вуза / Евсевьева М. Е., Сергеева О. В. // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.- 2016.- №10.- С.22-29.
49. Ежов С. Н. Основные концепции биоритмологии / Ежов С. Н. // Вестник ТГЭУ.-2008.- №2.- С.104-121.
50. Жернакова Н. И. Роль эпифиза и мелатонина в физиологии человека / Жернакова Н. И., Рыбникова С. Н., Жернаков Е. В. // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация.- 2005.- №1 (21).- С.92-93.
51. Жуков Б. И. Оценка роли 24-часового мониторинга артериального давления у подростков с артериальной гипертензией / Жуков Б. И. [и др.] // Вестник ВолГМУ. – 2007. – №. 3 (23).- С.19-21.
52. Завидова С. С., Толпанова А. А. Правовые аспекты проведения клинических исследований с участием несовершеннолетних в России //Педиатрическая фармакология. – 2010. – Т. 7. – №. 2.- С.25-31.
53. Зазнобова Т. В. Роль факторов образовательной среды в формировании здоровья старшеклассников / Зазнобова Т. В., Погорелова И. Г., Решетник Л. А. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 100. – №. 1.- С.136-138.

54. Зайцева А. Х. и др. Состояние здоровья подростков допризывного возраста //Российский педиатрический журнал. – 2014. – Т. 17. – №. 1.- С. 41-45.
55. Зенина О. Ю. Хронофизиология и хронопатология сердечно-сосудистой системы (обзор литературы) / Зенина О. Ю. [и др.] //Экология человека. – 2017. – №. 1.- С. 25-33.
56. Иловайская И. А., Михайлова Д. С. Влияние эстрогенов на ЦНС // Вестн. репр.- 2008.- №3.-С.25-28
57. Исаева О.Н. К физиологическому обоснованию системы донозологического индивидуального контроля / Исаева О. Н., Черникова А. Г., Баевский Р. М. // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина. 2014. №1. С. 5-10.
58. Косенкова Т. В. Физическое развитие детей и способы его оценки / Косенкова Т. В., Шестакова В.Н., Авдеева Т.Г. - Смоленск, 2002. - 59 с.
59. Казидаяева Е.Н., Веневцева Ю.Л. Особенности вегетативного статуса подростков 16-18 лет с прегипертензией и мягкой артериальной гипертензией, имеющих разный суточный профиль артериального давления // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.- 2016.- №4.- С.192-197
60. Карева Е.Н. Эстрогены и головной мозг / Карева Е.Н. [и др.] // Вестник РАМН.–2012.– №2.– С. 48-59
61. Кателевская Н. Н. Донозологические аспекты профилактики стрессовых расстройств у детей и подростков / Кателевская Н.Н., Хорошевская Д.Г. // Международный студенческий научный вестник. – 2015. – №. 2-2. – С. 186-187.
62. Катинас Г. С. Актуальные термины современной хронобиологии / Катинас Г. С., Чибисов С. М., Агарвал Р. К. // Здоровье и образование в XXI веке. – 2015. – Т. 17. – №. 1.- С.4-11.
63. Китаева М.А. Показатели сердечно-сосудистой системы подростков 11-17 лет с разным типом темперамента / Китаева М.А., Русинова С.И. // Успехи современного естествознания. - 2014.- №5.- С.77-80.

64. Кишов Р. М. Вопросы точности измерения кровяного давления осциллометрическим методом / Кишов Р. М. // Новые исследования в разработке техники и технологий.- 2014.- №1.- С.5-10.
65. Конради Г. П. Регуляция сосудистого тонуса.- Л.: Наука, 1973.
66. Коркушко О. В. Возрастные и патологические изменения суточной variability сердечного ритма / Коркушко О.В., Писарук А.В., Лишневецкая В.Ю. // Вестник аритмологии.- 1999.- №14.- С.30-33.
67. Коровянская, Т.М. Гемодинамическая оценка систолической функции миокарда и соматического здоровья у 10-16 летних школьников / Т. М. Коровянская, Н. А. Складорова // Научный результат. Сер. Физиология. - 2016. - Т.2.- №3(9).- С. 39-44.
68. Костенко Е.В. Десинхронизация как один из важнейших факторов возникновения и развития цереброваскулярных заболеваний / Костенко Е.В., Маневич Т. М., Разумов Н. А. // Лечебное дело.- 2013.- №2.- С.104-116
69. Котовская Ю.В. Диспропорциональность суточного ритма артериального давления у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 / Котовская Ю.В. [и др.] // Артериальная гипертензия.- 2003.- Т.9. №2.- С. 59–63.
70. Котовская Ю.В. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике: не переоцениваем ли мы его значение / Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. // Артериальная гипертензия. 2004. Т. 10. № 1. С. 5-12.
71. Кремер, Н.Ш. Эконометрика / Кремер Н.Ш., Путко Б.А. // 3-е изд., перераб. и доп. – М.: 2010. — 328 с.
72. Кудря О. Н. Вегетативное обеспечение сердечно-сосудистой системы при ортостатическом тестировании спортсменов / Кудря О. Н. // Бюллетень сибирской медицины. . – 2010. – Т. 9. – №. 3.- С.76-81.
73. Кудря О. Н. Возрастные аспекты вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у спортсменов разного пола / Кудря О. Н. // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. 2012. - №1. – С.65-70.
74. Кузнецов А. П. Взаимоотношения между содержанием половых гормонов и психофизиологическими показателями в покое и после физической нагрузки у

- девушек 18-23 лет с различным тонусом вегетативной нервной системы / Кузнецов А.П., [и др.] // Человек. Спорт. Медицина.- 2016.- №4. – С.18-26.
75. Кузнецов А.А. Некоторые детерминанты показателя артериальной жесткости – радиального индекса аугментации / Кузнецов А.А. [и др.] // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.- 2011.- №5.- С.68-71.
76. Левин Я. И. Мелатонин и неврология / Левин Я. И. //Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15. – №. 24. – С. 1851–1855.
77. Ледяев М.Я. Методические подходы к оценке параметров центральной гемодинамики и жесткости артерий у подростков / Ледяев М.Я., Светлова Л.В. – Волгоград – Нижний Новгород: ДЕКОМ. – 2013. – 24 с.
78. Леонтьева И. В. Лекции по кардиологии детского возраста / И. В. Леонтьева. М.: Медпрактика, 2005. - 536 с.
79. Леонтьева И. В. Метод суточного мониторирования артериального давления в диагностике артериальной гипертензии у детей / Леонтьева И. В., Агапитов А. И. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2000. №2. - С.32-38.
80. Леонтьева И.В. Оценка суточного ритма артериального давления у подростков: Пособие для врачей / Леонтьева И.В., Белозеров Ю.М., Агапитов Л.И. // М.: Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ. 1999. - 34 с.
81. Ливенцева М. М. Гендерные особенности сердечно-сосудистых заболеваний // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2013.- №1 (1).- С.15-18
82. Лунина М.Д. Суточное мониторирование артериального давления: пособие для врачей / Лунина М.Д., Утехина Г.А, Шамова Н.И. – СПб.- 2010. – С. 17.
83. Магкаева О. В., Улубиева Е. А., Автандилов А. Г. Связь биологически активного тестостерона с жесткостью сосудистой стенки у женщин в постменопаузальном периоде //Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2017. – №. 2 (19). – С.95-102.

84. Макаров Л. М. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике / Макаров Л.М. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – №. 2 (106). – С.6-71.
85. Малик М. Вариабельность сердечного ритма: стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования/рабочая группа Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии/Ин-т кардиологической техники. / Малик М. [и др.] // - СПб.: Ин-т кардиологической техники – 2001. – Т. 64.
86. Малиновская, Н.К. Мелатонин и сердечно–сосудистая система. Мелатонин в норме и патологии / Малиновская, Н.К., Комаров, Ф.И., Рапопорт, С.И. ИД Медпрактика, 2004. - С.85–101.
87. Марушко Ю. В. Значение мелатонина и кортизола в регуляции артериального давления у детей с первичной артериальной гипертензией / Марушко Ю. В., Гищак Т. В., Злобинец А. С. // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – №. 2 (38).- С, 57-59.
88. Машин В. В., Грищук Д. В., Альберт М. А. Факторы и маркеры риска развития различных подтипов ишемического инсульта // Ульяновский медико-биологический журнал. 2013.- №1.- С.8-14
89. Милягин В. А. Контурный анализ центральной и периферической пульсовых волн у здоровых людей и больных артериальной гипертензией / Милягин В. А. [и др.] // Артериальная гипертензия.- 2009.- №15.- С. 78–85.
90. Милягин В. А., Комиссаров В. Б. Современные методы определения жесткости сосудов // АГ. 2010. №2. С.134-143
91. Милягина И. В. Клиническое значение новых показателей жесткости сосудов / Милягина И. В. [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии.- 2010.-№1.- С.37-41.
92. Митина Е. В. Хронофармакологический принцип лечения пациентов с гипертонической болезнью / Митина Е. В. [и др.] // Современные проблемы науки и образования.- 2014.- № 4.- С. 292–299.

93. Михайлов, В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения / В.М. Михайлов. - Иваново: Иван. гос. мед. академия, 2002. - 290 с.
94. Моисеева С.Л. Состояние сосудистого тонуса (индекс аугментации) у подростков с хронической почечной недостаточностью после трансплантации почки / Моисеева С.Л., Мюллер–Виефель Д.–Е. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.– 2010.– №6.– С. 17-20
95. Морман, Д. Физиология сердечно–сосудистой системы / Д. Морман, Л. Хеллер. — С.–Петербург: Питер, 2002. — 256 с.
96. Назаренко, С.Ю. Вариабельность сердечного ритма у подростков Архангельской области / С.Ю. Назаренко: Автореф. дисс. канд. мед. наук. - Архангельск, 2007. - 19 с.
97. Недогода С. В. Влияние терапии препаратом мелатонина на функцию эндотелия, артериальное давление и сосудистую жесткость у пациентов с метаболическим синдромом и нарушениями сна / Недогода С. В. [и др.] //Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23. – №. 2.- С.150-159.
98. Никитина И. Л. Старт пубертата – известное и новое // Артериальная Гипертензия. - 2013.- №3.- С. 227-236.
99. О комплексной оценке состояния здоровья детей. Приказ Минздрава РФ от 30 декабря 2003 г., № 621. М.; 2004,
100. Образцова Г. И. Результаты суточного мониторирования артериального давления у детей и подростков с повышенным уровнем артериального давления при случайных измерениях / Образцова Г. И [и др.] // Артериальная Гипертензия. – 2005. – Т. 11. – №. 1.- С.55-58.
101. Олейников В. Э. Комплексная оценка показателей ригидности артерий и традиционных факторов риска как предикторов синдрома раннего сосудистого старения / Олейников В. Э. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №. 3 (155).- С.31-36.
102. Орлов Александр Иванович Математические методы теории классификации // Научный журнал КубГАУ - Scientific Journal of KubSAU. 2014. №95. С.23-45

103. Орнатский П. П. Автоматические измерения и приборы / Орнатский П. П. – Киев: Вища школа, 1973. – 552 с.
104. Особенности центрального аортального давления и индекса аугментации у лиц молодого возраста с учетом факторов сердечно–сосудистого риска / Евсевьева М.Е. [и др.] // Артериальная Гипертензия.– 2015.– №1.– С. 59-68
105. Оттева Э. Н. и др. Артериальная ригидность — маркер развития сердечно-сосудистых заболеваний / Отаева Э.Н., [и др.] //Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90. – №. 1.- С.4-12.
106. Оценка физического развития детей и подростков г. Волгограда: региональные возрастно-половые нормативы»: монография/ Н.И.Латышевская, Т.Л.Яцышена, В.В.Яцышен.– Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2017. – 172 с.
107. Панкова Н.Б. Повышение уровня физической нагрузки школьников как метод профилактики задержки в функциональном развитии регуляторных систем организма / Панкова Н.Б. [и др.] // Физическая культура: воспитание, образование, тренировка. - 2008. - №2. - С. 6-9.
108. Петров, В. И. Оценка суточного ритма артериального давления у детей: монография / Петров В. И., Ледяев М. Я. Волгоград: ДЕКОМ, 2006.
109. Петрова А.А. Модулирующее влияние нейропептида у на биоэлектрическую активность нейронов супрахиазматического ядра гипоталамуса крыс / Петрова А.А., Инюшкин А.Н. // Журнал медико–биологических исследований.- 2017.- Т. 5, № 3.- С. 79-86.
110. Пиковская Н. Б. Особенности регуляции артериального давления у юношей в зависимости от вегетативного статуса / Пиковская Н. Б., Куликов В. Ю., Абрамцова А. В. //Journal of Siberian Medical Sciences. – 2012. – №. 2.- С.31.
111. Писарев М.А. Проблемы и достижения в области измерения артериального давления / Писарев М.А. // Измерение. Мониторинг. Управление. Контроль.- 2014.- №4 (10).- С. 65-68.
112. Плотникова И.В. Особенности показателей суточного мониторирования артериального давления у подростков при эссенциальной артериальной

- гипертензии / Плотникова И.В. [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2010. – Т. 89. – №. 3.- С.45-51.
113. Покровский, В.М. Физиология человека: учеб. пособие для студентов медицинских вузов. / Покровский В.М., Коротько Г.Ф. - М.: Медицина. 2007.
114. Поляков В. Я., Николаев Ю. А., Мациевская Т. Р. Региональные особенности суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертензией и их взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний //Сибирский научный медицинский журнал. – 2011. – Т. 31. – №. 6.- С.93-98.
115. Поморова Ю. Г. Методические аспекты оценки биомеханических свойств магистральных артерий верхних конечностей человека по скорости распространения пульсовой волны : Дис. канд. биол. наук: 03.00.13 : Барнаул, 2005 153 с. РГБ ОД, 61:05-3/1356
116. Поскотинова, Л.В. Соотношение показателей variability сердечного ритма и эндокринного статуса у подростков на Севере в процессе полового созревания / Поскотинова Л.В., Дёмин Д.Б., Кривоногова Е.В. // Экология человека. -2009. - № 7. - С. 27-32.
117. Посохов И. Н. Изолированная систолическая артериальная гипертензия молодых: клинический случай // АГ.- 2015.- №5.-С.530-534
118. Приказ Минздрава РФ № 4 от 24 января 2003 г. «Об организации медицинской помощи больным с артериальной гипертензией в Российской Федерации». – М., 2003
119. Пронина Т. С. Хронобиологические особенности циркадианного ритма температуры кожи у подростков 14–17 лет / Пронина Т. С., Рыбаков В. П. // Новые исследования.- 2011.- №29.- С. 50-60.
120. Рапопорт С. И. Актуальные проблемы хронобиологии и хрономедицины (по материалам съезда) / Рапопорт С. И., Чибисов С. М., Благодоров М. Л. // Клиническая медицина.– 2013. – Т. 91. – №. 9.- С. 71-73.
121. Рассадина А.А. Норман Холтер и его метод дистанционного кардиологического мониторинга. История вопроса / Рассадина А.А., Тараканов С.А., Кузнецов В. И. // Бюллетень сибирской медицины.- 2013.- №3.- С.162-166.

122. Рогоза А. Н. К вопросу о точности измерения АД автоматическими приборами / Рогоза А. Н. // Функциональная диагностика. – 2003. – № 1. – С. 216–220.
123. Рогоза А. Н. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертонии и оценки эффективности лечения. Часть 3. Суточное мониторирование АД (СМАД) / Рогоза А. Н., Ощепкова Е. В. // Атмосфера. Новости кардиологии.- 2008.- №4.- С.10-16.
124. Рогоза А.Н. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии (Методические вопросы) / Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В., Епифанова О.Н., Рунихина Н.К., Дмитриев В.В. Под ред. Г.Г. Арабидзе, О.Ю. Атькова.. М 2005.
125. Рогоза А.Н. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии. / Рогоза А.Н., Агальцов М. В., Сергеева М. В. // Нижний Новгород: ДЕКОМ, 2005. – 64 с.
126. Савченков Ю.И. Возрастная физиология (физиологические особенности детей и подростков) / Ю.И.Савченков, О.Г.Солдатова, С.Н.Шилов. – М.: Изд-во ВЛАДОС, 2013. – 143 с.
127. Садыкова Д. И. Артериальная гипертензия у детей: причины и диагностика / Садыкова Д. И. //Практическая медицина. – 2010. – №. 44.- С.36-41.
128. Сандугей А. В. Оценка суточного профиля артериального давления у больных острым Лайм-боррелиозом / Сандугей А. В. [и др.] //Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21. – №. 4.- С. 38-49.
129. Ситдииков Ф.Г., Шайхелисламова М.В., Ситдиикова А.А. Функциональное состояние сим-пато-адреналовой системы и особенности вегетативной регуляции сердечного ритма у младших школьников // Физиология человека, 2006. Т. 32, № 6. — С. 22—27.
130. Снежицкий В. А. Циркадианные ритмы в кардиологической практике / Снежицкий В. А., Побиванцева Н. Ф. // Журнал Гродненского государственного медицинского университета.- 2013.- №1(41).- С.9-13.

131. Стародубова А. В. Суточное мониторирование артериального давления / Стародубова А. В., Копелев А. А. // Лечебное дело.- 2010.- №1.- С.59-67.
132. Суворова А.В. Динамика показателей состояния здоровья детей и подростков Санкт-Петербурга за 20-летний период / Суворова А.В., Якубова И.Ш., Чернякина Т.С. // Гигиена и санитария. 2017. №4. С. 332–338.
133. Судаков К. В. Теория функциональных систем и ее применение в физиологии и медицине / Судаков К.В. // Новости медикобиол. наук. Минск, 2004. №4. С. 109–133
134. Сундукова Екатерина Леонидовна, Миняйлова Наталья Николаевна, Ровда Юрий Иванович, Бунина Елена Геннадьевна, Строева Вероника Павловна Характеристика суточного профиля артериального давления у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением // МиД. 2012. №2. С.43-49
135. Тавкаева Д. Р., Маянская С. Д. Особенности variability ритма сердца у пациентов со стабильной стенокардией и эпизодами безболевого ишемии миокарда //Практическая медицина. – 2015. – №. 3-1 (88).- С. 40-45
136. Темирсултанова Т.Х. Показатели эластичности магистральных артерий в норме: оценка двух методов диагностики в различных возрастных группах / Темирсултанова Т.Х. [и др.] // Вестник ВолГМУ.- 2010.- №4(36).- С. 98-102.
137. Тихоненко В. М. Достоинства метода Короткова при мониторировании артериального давления / Тихоненко В. М. // Вестник аритмологии.- 2005.- №40.- С. 36-38.
138. Тихонов П. П. Медикаментозная коррекция артериальной гипертензии у больных с нарушением циркадного ритма артериального давления : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.25 / Тихонов П. П.; [Место защиты: ГОУВПО "Санкт-Петербургская государственная медицинская академия"].- Санкт-Петербург, 2007.- 148 с.: ил.
139. Толстов С. Н., Салов И. А., Ребров А. П. Изменения жесткости сосудистой стенки и центрального аортального давления у женщин раннего постменопаузального периода и возможности коррекции выявленных нарушений //Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13. – №. 1.- 34-41

140. Трещалин М., Трещалина А. Энергетическая концепция жизни. Часть II. Биоритмы человека. Циклы природных катастроф. /– Litres, 2018.
141. Трушкина И.В. Особенности суточного профиля артериального давления у подростков с артериальной гипертензией: Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.00.09; 14.00.06. Томск, 2005. - 199 с.
142. Трухачева Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. – ГЭОТАР-Медиа, 2012.
143. Ушаков А. В., Иванченко В. С., Гагарина А. А. Особенности суточного профиля артериального давления и вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией в зависимости от уровня физической активности и психоэмоционального напряжения //Российский кардиологический журнал. – 2017. – №. 4 (144).- С.23-28.
144. Физическое развитие детей и способы его оценки: Методическое пособие // Под ред. Т. В. Косенкова, В. Н. Шестакова, Т. Г. Авдеева, В. В. Маринич, Г. Н. Федоров. Смоленск, 2002. — 58 с.
145. Филичкин Д. Е. Возрастная динамика показателей аугментации, полученных методом контурного анализа пульсовой волны // Вестник Смоленской государственной медицинской академии.– 2010.– №3.– С. 37-38.
146. Халберг Ф. Мониторинг хрононоосферы для познания человеком себя и окружающей среды / Халберг Ф. [и др.] // Геофизические процессы и биосфера.- 2013.- Т.12 № 4.- С. 5–35.
147. Хасанова Д. Некоторые ассоциации суточного профиля артериального давления при гипертонической болезни / Хасанова Д. // Врач. 2009.- №10.- С. 20-24.
148. Хаспекова Н.Б. Диагностическая информативность мониторирования вариабельности ритма сердца / Н.Б. Хаспекова // Вестник аритмологии. - 2003.- №32. - С. 15-23.
149. Хидвеги Е.В. Референтные значения скорости распространения пульсовой волны по аорте у здоровых детей в возрасте от 3 до 18 лет / Хидвеги Е.В. [и др.] // Педиатрическая фармакология.- 2013.- №2.- С. 72-78

150. Царев Н.Н. Динамика показателей вегетативной регуляции выпускников медицинского института за 2006–2016 годы // Вестник новых медицинских технологий. – 2017. – № 1 (24). – С. 168–172.
151. Цырлин В.А. История измерения артериального давления: от Хейлса до наших дней / Цырлин В.А., Плисс М. Г., Кузьменко Н. В. // Артериальная гипертензия.- 2016.- №2.- С. 144-152
152. Цырлин В. А., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г. Участие артериального барорецепторного рефлекса в долговременной регуляции артериального давления //Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15. – №. 6.- С.679-682.
153. Чазова И.Е. Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии (Результаты суточного мониторирования артериального давления в программе КЛИП–АККОРД) / Чазова И.Е., Ратова Л.Г. // Consilium Medicum. Приложение «Системные гипертензии». – 2007. –Т. 9. – № 1. – С. 3–7.
154. Чернышев А.К. Формирование ритмов физиологических функций в раннем постнатальном периоде / Чернышев А.К., Поддубный С.К. // Омский научный вестник.- 2004.- №2 (27).- С.169-176.
155. Чибисов С. М., Кумар А. Р., Еремина И. З. Отечественная хронобиология: этапы развития //Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». – 2014. – Т. 16. – №. 9. – С.4-12.
156. Чибисов С. М. и др. Оценка суточного профиля артериального давления у лиц с высокой напряженностью труда и сменным графиком работы на основе предрейсовых осмотров //Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №. 6. – С. 1211-1211.
157. Чугунова Д.Н. Генетические особенности формирования суточного профиля артериального давления / Чугунова Д.Н. // Практическая медицина.- 2010.- №440.- С. 127–129.
158. Шайхелисламова М. В. и др. Состояние адаптационных систем организма мальчиков 11-15 лет в процессе возрастного развития, полового созревания и в динамике учебного года //Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95. – №. 7. – С.661-665.

159. Шаламова Е. Ю., Сафонова В. Р., Рагозин О. Н. Межполовые отличия вегетативной регуляции сердечного ритма молодых людей, проживающих в условиях среднего Приобья //Ульяновский медико-биологический журнал. – 2016. – №. 1.- С.101-110.
160. Шарапов, А.Н. Функциональные характеристики кардио-васкулярной системы у младших школьников с различными типами вариабельности сердечного ритма / А.Н. Шарапов, В.Н. Безобразова, С.Б. Догадкина [и др.] // Новые исследования. - 2015. - Т. 42, № 1. - С. 38-49.
161. Якушенко М. Н., Болова А. А., Эштрекова С. Г. Автономная регуляция сердечного ритма у девушек с различным темпом полового созревания //Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Т. 57. – №.2.- С.24-31.
162. Яцык Г.В. Формирование ритмичной структуры артериального давления и сердечного ритма у новорожденных детей / Яцык Г.В., Сюткина Е.В. // Российский журнал педиатрии. — 2003. — №4. —С. 11.
163. Albertsson-Wikland K. et al. A Novel Type of Pubertal Height, Weight, and BMI Reference, Aligned for Onset of Puberty //Horm Res Paediatr. – 2018. – Т. 90. – С. 422-423.
164. Aroor A. R. et al. Glycemic control by the SGLT2 inhibitor empagliflozin decreases aortic stiffness, renal resistivity index and kidney injury //Cardiovascular diabetology. – 2018. – Т. 17. – №. 1. – С. 108.
165. Augusto L. S. et al. Vascular function in asthmatic children and adolescents //Respiratory research. – 2017. – Т. 18. – №. 1. – С. 17.
166. Aziz W. et al. Heart rate variability analysis of normal and growth restricted children //Clinical Autonomic Research. – 2012. – Т. 22. – №. 2. – С. 91-97.
167. Baltatu O. et al. Alterations in blood pressure and heart rate variability in transgenic rats with low brain angiotensinogen //Hypertension. – 2001. – Т. 37. – №. 2. – С. 408-413.
168. Bedi M., Khullar S., Varshney V. P. Gender Differences in Autonomic Nervous System Activity of Children //International Journal of Physiology. – 2016. – Т. 4. – №. 1. – С. 5-10.

169. Boardman H. et al. Comprehensive multi-modality assessment of regional and global arterial structure and function in adults born preterm //Hypertension Research. – 2016. – T. 39. – №. 1. – C. 39.
170. Brown M. J. Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness //Qjm. – 1999. – T. 92. – №. 10. – C. 595-600.
171. Buhr E. D. Molecular components of the Mammalian circadian clock / Burh E.D., Takahashi J.S. // Circadian clocks. – Springer, Berlin, Heidelberg, 2013. – C. 3–27.
172. Bupha-Intr T., Wattanapermpool J. Regulatory role of ovarian sex hormones in calcium uptake activity of cardiac sarcoplasmic reticulum //American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2006. – T. 291. – №. 3. – C. 1101-1108.
173. Takahashi J. S. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock //Nature Reviews Genetics. – 2017. – T. 18. – №. 3. – C. 164.
174. Burgess H. J. et al. Sleep and circadian influences on cardiac autonomic nervous system activity //American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 1997. – T. 273. – №. 4. – C. 1761-1768.
175. Casey D. P. et al. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and aortic wave reflection characteristics in young men and women //Hypertension. – 2011. – T. 57. – №. 3. – C. 421-427.
176. Cardinali D. P. Autonomic Nervous System: Basic and Clinical Aspects. – Springer, 2017.
177. Cardinali D. P. The Timed Autonomic Nervous System //Autonomic Nervous System. – Springer, Cham, 2018. – C. 19-56.
178. Cecelja M., Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review //Hypertension. – 2009. – T. 54. – №. 6. – C. 1328-1336.
179. Chistiakov D. A. et al. Role of androgens in cardiovascular pathology //Vascular health and risk management. – 2018. – T. 14. – C. 283.

180. Chu S. H. et al. Effect of estrogen on calcium-handling proteins, β -adrenergic receptors, and function in rat heart //Life sciences. – 2006. – T. 79. – №. 13. – C. 1257-1267.
181. Claustrat B. Melatonin: Physiological effects in humans / Claustrat B., Leston J. // Neurochirurgie. – 2015. – T. 61. – №. 2–3. – C. 77–84.
182. Collins P. et al. 17β -Estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction in women but not men with coronary heart disease //Circulation. – 1995. – T. 92. – №. 1. – C. 24-30.
183. Crews J. K., Khalil R. A. Antagonistic effects of 17β -estradiol, progesterone, and testosterone on Ca^{2+} entry mechanisms of coronary vasoconstriction //Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 1999. – T. 19. – №. 4. – C. 1034-1040.
184. Crilly M. et al. Indices of cardiovascular function derived from peripheral pulse wave analysis using radial applanation tonometry: a measurement repeatability study //Vascular Medicine. – 2007. – T. 12. – №. 3. – C. 189-197.
185. Curtis A. M. et al. Circadian variation of blood pressure and the vascular response to asynchronous stress //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2007. – T. 104. – №. 9. – C. 3450-3455.
186. Cuspidi C. et al. Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure //Journal of hypertension. – 2004. – T. 22. – №. 2. – C. 273-280.
187. Cutini P., Sellés J., Massheimer V. Cross-talk between rapid and long term effects of progesterone on vascular tissue //The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. – 2009. – T. 115. – №. 1-2. – C. 36-43.
188. Dart A. M. Sex hormones and autonomic nervous control of the cardiovascular system / Dart A.M., Du X. J., Kingwell B. A. Gender // Cardiovascular research. – 2002. – T. 53. – №. 3. – C. 678–687.
189. Dong Y. et al. Updates to pediatric hypertension guidelines: influence on classification of high blood pressure in children and adolescents //Journal of hypertension. – 2019. – T. 37. – №. 2. – C. 297-306.

190. Douma L. G., Gumz M. L. Circadian clock-mediated regulation of blood pressure //Free Radical Biology and Medicine. – 2018. – T. 119. – C. 108-114.
191. Dubocovich M. L., Markowska M. Functional MT 1 and MT 2 melatonin receptors in mammals //Endocrine. – 2005. – T. 27. – №. 2. – C. 101-110.
192. Early J. O. et al. Circadian clock protein BMAL1 regulates IL-1 β in macrophages via NRF2 //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2018. – T. 115. – №. 36. – C. 8460-8468.
193. Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance //Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2006. – T. 60. – №. 3. – C. 97-108.
194. Elherik K. et al. Circadian variation in vascular tone and endothelial cell function in normal males //Clinical Science. – 2002. – T. 102. – №. 5. – C. 547-552.
195. Elrakshy Y. M. Effect of circadian rhythm of blood pressure on arterial wall stiffness and on left ventricular dia-stolic dysfunction / Elrakshy Y. M., Fayed A. M., Hassanein M. M. // Journal of the Saudi Heart Association. – 2013. – T. 25. – №. 2. – C. 171.
196. Elmenhorst J. et al. Percentiles for central blood pressure and pulse wave velocity in children and adolescents recorded with an oscillometric device //Atherosclerosis. – 2015. – T. 238. – №. 1. – C. 9-16.
197. Espinosa M. G. et al. Elastic Fibers and Large Artery Mechanics in Animal Models of Development and Disease //Journal of biomechanical engineering. – 2018. – T. 140. – №. 2. – C. 020803.
198. Fabbian F. et al. Dipper and Non-Dipper Blood Pressure 24-Hour Patterns: Circadian Rhythm-Dependent Physiologic and Pathophysiologic Mechanisms //Chronobiology international. – 2013. – T. 30. – №. 1-2. – C. 17-30.
199. Fantin F. et al. Is augmentation index a good measure of vascular stiffness in the elderly? //Age and ageing. – 2006. – T. 36. – №. 1. – C. 43-48.
200. Felts J. H. Stephen Hales and the measurement of blood pressure. / Felts J.H. // C Med J.-1977.- 38(10). – C.602–603.

201. Fischer, M. Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system / Fischer M., Baessler A., Schunkert H. // Cardiovascular research. – 2002. – T. 53. – №. 3. – C. 672–677.
202. Ford E. S., Greenlund K. J., Hong Y. Ideal cardiovascular health and mortality from all causes and diseases of the circulatory system among adults in the United States //Circulation. – 2012. – T. 125. – №. 8. – C. 987-995.
203. Flynn J. T. et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents //Pediatrics. – 2017. – T. 140. – №. 3. – C. 0171904.
204. Fukuda M. et al. Proximal tubular angiotensinogen in renal biopsy suggests nondipper BP rhythm accompanied by enhanced tubular sodium reabsorption //Journal of hypertension. – 2012. – T. 30. – №. 7. – C. 1453.
205. Furchgott R. F., Zawadzki J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine //nature. – 1980. – T. 288. – №. 5789. – C. 373.
206. Gamble K. L. et al. Circadian clock control of endocrine factors //Nature Reviews Endocrinology. – 2014. – T. 10. – №. 8. – C. 466.
207. Gallagher D., Adji A., O'Rourke M. F. Validation of the transfer function technique for generating central from peripheral upper limb pressure waveform. – 2004. – C.159-1067
208. Gao M. et al. A simple adaptive transfer function for deriving the central blood pressure waveform from a radial blood pressure waveform //Scientific reports. – 2016. – T. 6. – C. 33230.
209. Garcia-Donaire J. A. Relevance of circadian changes in blood pressure. / Garcia-Donaire J. A. [et al] // EJ Cardiology Practice. – 2010. – T. 8. – C.1-4.
210. Gournay V., Drouin E., Roze J. C. Development of baroreflex control of heart rate in preterm and full term infants //Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. – 2002. – T. 86. – №. 3. – C. 151-154.

211. Giannattasio C. et al. Arterial stiffening influence of sympathetic nerve activity: evidence from hand transplantation in humans //Hypertension. – 2005. – T. 45. – №. 4. – C. 608-611.
212. Giannattasio C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition and radial artery compliance in patients with congestive heart failure //Hypertension. – 1995. – T. 26. – №. 3. – C. 491-496.
213. Giles T. D. Circadian rhythm of blood pressure and the relation to cardiovascular events //Journal of Hypertension. – 2006. – T. 24. – C. 11-16.
214. Grandi A. M. et al. Relation of extent of nocturnal blood pressure decrease to cardiovascular remodeling in never-treated patients with essential hypertension //The American journal of cardiology. – 2002. – T. 89. – №. 10. – C. 1193-1196.
215. Grohé C. et al. Cardiac myocytes and fibroblasts contain functional estrogen receptors 1 //FEBS letters. – 1997. – T. 416. – №. 1. – C. 107-112.
216. Grossman E., Laudon M., Zisapel N. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials // Vascular health and risk management.-2011.- №7.- C.577.
217. Gubin D. et al. Melatonin attenuates light-at-night effects on systolic blood pressure and body temperature but does not affect diastolic blood pressure and heart rate circadian rhythms //Biological Rhythm Research. – 2019. – C. 1-14.
218. Guessous I. et al. Associations of ambulatory blood pressure with urinary caffeine and caffeine metabolite excretions //Hypertension. – 2015. – T. 65. – №. 3. – C. 691-696.
219. Guo Y. F., Stein P. K. Circadian rhythm in the cardiovascular system: chronocardiology //American heart journal. – 2003. – T. 145. – №. 5. – C. 779-786.
220. Halberg F. Chronobiology of human blood pressure. / F. Halberg, G. Cornelissen // Medtronic Continuing Medical Education Seminars. – 1988. – C. 242.
221. Hanevold C. D., Miyashita Y., Flynn J. T. Abstract P479: Stability of Ambulatory Blood Pressure Patterns Over Time in Children and Adolescents //Hypertension. – 2017. – T. 70. – №. suppl_1. – C.479-479.

222. Hamdani G. et al. Prediction of ambulatory hypertension based on clinic blood pressure percentile in adolescents: the SHIP AHOY Study //Hypertension. – 2018. – T. 72. – №. 4. – C. 955-961.
223. Hamdani G. et al. Ambulatory blood pressure monitoring tolerability and blood pressure status in adolescents: the SHIP AHOY study //Blood pressure monitoring. – 2019. – T. 24. – №. 1. – C. 12-17.
224. Harden, K.P. Genetic and environmental influences on testosterone in adolescents: evidence for sex differences / K.P. Harden, N. Kretsch, J.L. Tackett [et al.] // Dev. Psychobiol. - 2014. - T. 56.- № 6. - C. 1278-1289
225. Harvey R. E. et al. Aortic hemodynamics in postmenopausal women following cessation of hormone therapy //Physiological reports. – 2017. – T. 5. – №. 23.- C.1-6.
226. Haynes M. P. et al. Rapid vascular cell responses to estrogen and membrane receptors //Vascular pharmacology. – 2002. – T. 38. – №. 2. – C. 99-108.
227. Holzapfel G. A. Computational Biomechanics of Soft Biological Tissues: Arterial Walls, Hearts Walls, and Ligaments //Encyclopedia of Computational Mechanics Second Edition. – 2017. – C. 1-47.
228. Holter N. J. New method for heart studies: continuous electrocardiography of active subjects over long periods is now practical //Science. – 1961. – T. 134. – №. 3486. – C. 1214-1220.
229. Hermida R. C. et al. Relationship between physical activity and blood pressure in dipper and non-dipper hypertensive patients //Journal of hypertension. – 2002. – T. 20. – №. 6. – C. 1097-1104.
230. Hermida R. C. et al. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk //Journal of the American College of Cardiology. – 2011. – T. 58. – №. 11. – C. 1165-1173.
231. Himmelmann A., Svensson A., Hansson L. Influence of sex on blood pressure and left ventricular mass in adolescents: the Hypertension in Pregnancy Offspring Study //Journal of human hypertension. – 1994. – T. 8. – №. 7. – C. 485-490.

232. Hvidt K. N. et al. Obese children and adolescents have elevated nighttime blood pressure independent of insulin resistance and arterial stiffness //American journal of hypertension. – 2014. – T. 27. – №. 11. – C. 1408-1415.
233. Izzo Jr J. L., Levy D., Black H. R. Importance of systolic blood pressure in older Americans //Hypertension. – 2000. – T. 35. – №. 5. – C. 1021-1024.
234. Jaiswal M. et al. Reduced heart rate variability is associated with increased arterial stiffness in youth with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study //Diabetes Care. – 2013. – T. 36. – №. 8. – C. 2351-2358.
235. James G. D., Pickering T. G. The influence of behavioral factors on the daily variation of blood pressure //American journal of hypertension. – 1993. – T. 6. – №. 6. – C. 170-173.
236. Jardim T. V. et al. Blood pressure reference values for Brazilian adolescents: data from the Study of Cardiovascular Risk in Adolescents (ERICA Study) //Jornal de pediatria. – 2018
237. Jerrard-Dunne P., Mahmud A., Feely J. Circadian blood pressure variation: relationship between dipper status and measures of arterial stiffness //Journal of hypertension. – 2007. – T. 25. – №. 6. – C. 1233-1239.
238. Jiang W. et al. Association between sleep duration and high blood pressure in adolescents: a systematic review and meta-analysis //Annals of human biology. – 2018. – C. 1-6.
239. John E. Hall. Guyton and Hall textbook of medical physiology //Elsevier. – 2015. – T. 20. – C. 220-224.
240. Jonas M. et al. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients //Blood pressure. – 2003. – T. 12. – №. 1. – C. 19-24.
241. Johnson B. D. et al. Increased expression of the cardiac L-type calcium channel in estrogen receptor-deficient mice //The Journal of general physiology. – 1997. – T. 110. – №. 2. – C. 135-140.
242. Joyner M. J., Wallin B. G., Charkoudian N. Sex differences and blood pressure regulation in humans //Experimental physiology. – 2016. – T. 101. – №. 3. – C. 349-355.

243. Kario K., Schwartz J. E., Pickering T. G. Ambulatory physical activity as a determinant of diurnal blood pressure variation //Hypertension. – 1999. – T. 34. – №. 4. – C. 685-691.
244. Kario K. Ambulatory physical activity as a determinant of diurnal blood pressure variation. / Kario K., Schwartz J.E., Pickering T.G. // Hypertension 1999;34(4 Pt 1):685–91.
245. Keller K. M. Sex differences in the biology and pathology of the aging heart / Keller K.M., Howlett S. E. // Canadian Journal of Cardiology – 2016. – T. 32. – №. 9. – C. 1065–1073.
246. Kim J., Wagenseil J. E. Bio-chemo-mechanical models of vascular mechanics //Annals of biomedical engineering. – 2015. – T. 43. – №. 7. – C. 1477-1487.
247. Kitajima T. et al. The effects of oral melatonin on the autonomic function in healthy subjects //Psychiatry and clinical neurosciences. – 2001. – T. 55. – №. 3. – C. 299-300.
248. Knutson K. L. et al. Association between sleep and blood pressure in midlife: the CARDIA sleep study / Knutson K. L. [et al.] //Archives of internal medicine. – 2009. – T. 169. – №. 11. – C. 1055-1061.
249. Koenig J., Thayer J. F. Sex differences in healthy human heart rate variability: a meta-analysis //Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2016. – T. 64. – C. 288-310.
250. Kohara K. et al. Radial augmentation index: a useful and easily obtainable parameter for vascular aging //American journal of hypertension. – 2005. – T. 18. – №. 1. – C. 11-14.
251. Kollias A. et al. 24-hour Ambulatory Central Blood Pressure Is More Closely Associated With Carotid Hypertrophy Than Brachial Ambulatory Blood Pressure In Adolescents And Young Adults //Journal of Hypertension. – 2018. – T. 36. – C.155-156.
252. Kowalski R. R. et al. Increased aortic wave reflection contributes to higher systolic blood pressure in adolescents born preterm //Journal of hypertension. – 2018. – T. 36. – №. 7. – C. 1514-1523.
253. Laurent, S. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. [et al] // Eur Heart J.– 2006.– Vol.27.– C. 2588–2605.

254. Laurent, S. On behalf of the European Network for Non-Invasive Investigation of large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – C. 2588–2605.
255. Laurent S., Cunha P. G. Arterial Stiffness in Early Phases of Prehypertension and cardiometabolic Syndrome. – Springer, Cham, 2019. – C. 101-126.
256. Ledyayev M. Y., Stepanova O. V., Ledyayeva A. M. Validation of the BPlab® 24-hour blood pressure monitoring system in a pediatric population according to the 1993 British hypertension society protocol // *Medical devices (Auckland, NZ)*. – 2015. – T. 8. – C. 115.
257. Levy B. I. et al. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? // *Circulation*. – 2001. – T. 104. – №. 6. – C. 735-740.
258. Lekakis J. P. et al. Arterial stiffness assessed by pulse wave analysis in essential hypertension: relation to 24-h blood pressure profile // *International journal of cardiology*. – 2005. – T. 102. – №. 3. – C. 391-395.
259. Lenard Z. et al. Maturation of cardiovagal autonomic function from childhood to young adult age // *Circulation*. – 2004. – T. 110. – №. 16. – C. 2307-2312.
260. Lo M. T. et al. CLOCK 3111T/C genetic variant influences the daily rhythm of autonomic nervous function: relevance to body weight control // *International Journal of Obesity*. – 2018. – T. 42. – №. 2. – C. 190.
261. London G. M. et al. Influence of sex on arterial hemodynamics and blood pressure: role of body height / London G.M. // *Hypertension* – 1995. – T. 26. – №. 3. – C. 514–519.
262. Leyvraz M. et al. Sodium intake and blood pressure in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of experimental and observational studies // *International journal of epidemiology*. – 2018. – T. 47. – №. 6. – C. 1796-1810.
263. Lurbe E. et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents // *Journal of hypertension*. – 2016. – T. 34. – №. 10. – C. 1887-1920.

264. Lurbe E. et al. Insights and implications of new blood pressure guidelines in children and adolescents //Journal of hypertension. – 2018. – T. 36. – №. 7. – C. 1456-1459.
265. Mackenzie I. S., Wilkinson I. B., Cockcroft J. R. Assessment of arterial stiffness in clinical practice //Qjm. – 2002. – T. 95. – №. 2. – C. 67-74.
266. Makino M. et al. Circadian rhythms of cardiovascular functions are modulated by the baroreflex and the autonomic nervous system in the rat //Circulation. – 1997. – T. 96. – №. 5. – C. 1667-1674.
267. Marc Y., Llorens-Cortes C. The role of the brain renin–angiotensin system in hypertension: implications for new treatment //Progress in neurobiology. – 2011. – T. 95. – №. 2. – C. 89-103.
268. Mathiassen O. N. et al. Small artery structure is an independent predictor of cardiovascular events in essential hypertension //Journal of hypertension. – 2007. – T. 25. – №. 5. – C. 1021-1026.
269. Miyawaki Y. Measurement of pulse wave" augmentation index (AI)" and its clinical application //Rinsho byori. The Japanese journal of clinical pathology. – 2004. – T. 52. – №. 8. – C. 676-685.
270. Masuki S. et al. Reduced α -adrenoceptor responsiveness and enhanced baroreflex sensitivity in Cry-deficient mice lacking a biological clock //The Journal of physiology. – 2005. – T. 566. – №. 1. – C. 213-224.
271. Mäki-Petäjä K. M. et al. The role of the autonomic nervous system in the regulation of aortic stiffness //Hypertension. – 2016. – T. 68. – №. 5. – C. 1290-1297.
272. McEniery C. M. et al. Central blood pressure: current evidence and clinical importance //European heart journal. – 2014. – T. 35. – №. 26. – C. 1719-1725.
273. Michels N. Children's heart rate variability as stress indicator: Association with reported stress and cortisol / N. Michels, I. Sioen, E. Clays [et al.] // Biol. Psychol.-2013. - V. 94, № 2. - C. 433-440.
274. Moodithaya S., Avadhany S. T. Gender differences in age-related changes in cardiac autonomic nervous function //Journal of aging research. – 2012. – T. 2012.- C.1-7.

275. Moore R. Y., Speh J. C., Leak R. K. Suprachiasmatic nucleus organization //Cell and tissue research. – 2002. – T. 309. – №. 1. – C. 89-98.
276. Moraes A. C. F. et al. Prevalence of high blood pressure in 122,053 adolescents: a systematic review and meta-regression //Medicine. – 2014. – T. 93. – №. 27.- C.1-10.
277. Tunstall R. R. et al. MT2 receptors mediate the inhibitory effects of melatonin on nitric oxide-induced relaxation of porcine isolated coronary arteries //Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2011. – T. 336. – №. 1. – C. 127-133.
278. Natarajan K. et al. Central blood pressure monitoring via a standard automatic arm cuff //Scientific reports. – 2017. – T. 7. – №. 1. – C. 14441.
279. Nichols W. W. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms //American journal of hypertension. – 2005. – T. 18. – №. S1. – C. 3-10.
280. O'Brien E., Sheridan J., O'Malley K. Dippers and non-dippers //The Lancet. – 1988. – T. 332. – №. 8607. – C. 397.
281. Ohkubo T. et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study //Journal of hypertension. – 2002. – T. 20. – №. 11. – C. 2183-2189.
282. Ono D. et al. Dissociation of Per1 and Bmal1 circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus in parallel with behavioral outputs //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2017. – T. 114. – №. 18. – C. 3699-3708.
283. Osman M. W. et al. Diurnal variation and repeatability of arterial stiffness and cardiac output measurements in the third trimester of uncomplicated pregnancy //Journal of hypertension. – 2017. – T. 35. – №. 12. – C. 2436-2442.
284. Pandi-Perumal S. R. et al. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways //Progress in neurobiology. – 2008. – T. 85. – №. 3. – C. 335-353.
285. Papaioannou T. G. et al. Circadian variation of arterial pressure wave reflections //American journal of hypertension. – 2006. – T. 19. – №. 3. – C. 259-263.

286. Pechanova O. Impact of melatonin on central blood pressure regulation / Pechanova O., Paulis L., Simko F. // *Activitas nervosa superior rediviva*. – 2016. – T. 58. – №. 4. – C. 99–104.
287. Peliciari-Garcia R. A. et al. Expression of circadian clock and melatonin receptors within cultured rat cardiomyocytes // *Chronobiology international*. – 2011. – T. 28. – №. 1. – C. 21-30.
288. Pini R. et al. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARe Dicomano Study // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – T. 51. – №. 25. – C. 2432-2439.
289. Potter G. D. M. et al. Circadian rhythm and sleep disruption: causes, metabolic consequences, and countermeasures // *Endocrine reviews*. – 2016. – T. 37. – №. 6. – C. 584-608.
290. Stoner, L. Assessments of arterial stiffness and endothelial function using pulse wave analysis / Stoner L., Young J. M., Fryer S. // *International journal of vascular medicine*. – 2012. – T. 2012.- C.1-9.
291. Portaluppi F., Waterhouse J., Minors D. The rhythms of blood pressure in humans // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1996. – T. 783. – №. 1. – C. 1-9.
292. Portaluppi F. et al. Relative influence of menopausal status, age, and body mass index on blood pressure // *Hypertension*. – 1997. – T. 29. – №. 4. – C. 976-979.
293. Refinetti R., Menaker M. The circadian rhythm of body temperature // *Physiology & behavior*. – 1992. – T. 51. – №. 3. – C. 613-637.
294. Rios M. T. et al. Prognostic value of the sleep-time relative blood pressure decline in normotensive individuals: the hygia proyect // *Journal of the American Society of Hypertension*. – 2015. – T. 9. – №. 4. – C. 9-10.
295. Riley M., Hernandez A. K., Kuznia A. L. High Blood Pressure in Children and Adolescents // *American family physician*. – 2018. – T. 98. – №. 8. – C. 486-494.
296. Rogol A. D. Sex steroids, growth hormone, leptin and the pubertal growth spurt // *Pediatric Neuroendocrinology*. – Karger Publishers, 2010. – T. 17. – C. 77-85.
297. Reckelhoff J. F., Roman R. J. Androgens and hypertension: role in both males and females? // *Hypertension*. – 2011. – T. 57. – №. 4. – C. 681.

298. Ryder J. R. et al. Heritability of vascular structure and function: A Parent–Child Study //Journal of the American Heart Association. – 2017. – T. 6. – №. 2. – C. 1-7.
299. Sakuragi S. et al. Influence of adiposity and physical activity on arterial stiffness in healthy children: the lifestyle of our kids study //Hypertension. – 2009. – T. 53. – №. 4. – C. 611-616.
300. Saladini F. et al. Central blood pressure is an independent predictor of future hypertension in young to middle-aged stage 1 hypertensives //Blood pressure. – 2013. – T. 22. – №. 1. – C. 9-16.
301. Saleh M. C., Connell B. J., Saleh T. M. Autonomic and cardiovascular reflex responses to central estrogen injection in ovariectomized female rats //Brain research. – 2000. – T. 879. – №. 1-2. – C. 105-114.
302. Sharman J. E. et al. Augmentation index, left ventricular contractility, and wave reflection //Hypertension. – 2009. – T. 54. – №. 5. – C. 1099-1105.
303. Sherwood A. et al. Blood pressure dipping: ethnicity, sleep quality, and sympathetic nervous system activity //American journal of hypertension. – 2011. – T. 24. – №. 9. – C. 982-988.
304. Shirwany N. A., Zou M. H. AMPK in cardiovascular health and disease //Acta pharmacologica Sinica. – 2010. – T. 31. – №. 9. – C. 1075.
305. Silvani A. Physiological sleep-dependent changes in arterial blood pressure: central autonomic commands and baroreflex control //Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. – 2008. – T. 35. – №. 9. – C. 987-994.
306. Simerly R. B. et al. Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cells in the rat brain: an in situ hybridization study //Journal of Comparative Neurology. – 1990. – T. 294. – №. 1. – C. 76-95.
307. Sztajzel J., Jung M., Bayes de Luna A. Reproducibility and gender-related differences of heart rate variability during all-day activity in young men and women //Annals of Noninvasive Electrocardiology. – 2008. – T. 13. – №. 3. – C. 270-277
308. Boudier H. A. J. S. et al. The heart, macrocirculation and microcirculation in hypertension: a unifying hypothesis //Journal of Hypertension. – 2003. – T. 21. – C. 19-23.

309. Spengler C. M., Czeisler C. A., Shea S. A. An endogenous circadian rhythm of respiratory control in humans //The Journal of Physiology. – 2000. – T. 526. – №. 3. – C. 683-694.
310. Spronck B. et al. Arterial stiffness index beta and cardio-ankle vascular index inherently depend on blood pressure but can be readily corrected //Journal of hypertension. – 2017. – T. 35. – №. 1. – C. 98-104.
311. Sato M. et al. Possible contribution of chronobiology to cardiovascular health //Frontiers in physiology. – 2014. – T. 4. – C. 409.
312. Silva A. P. et al. Nocturnal sleep quality and circadian blood pressure variation //Revista portuguesa de cardiologia: orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia= Portuguese journal of cardiology: an official journal of the Portuguese Society of Cardiology. – 2000. – T. 19. – №. 10. – C. 991-1005.
313. Simonneaux V., Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters //Pharmacological reviews. – 2003. – T. 55. – №. 2. – C. 325-395.
314. Simoncini T. et al. In vitro effects of progesterone and progestins on vascular cells //Steroids. – 2003. – T. 68. – №. 10-13. – C. 831-836.
315. Scheer F. A. J. L., van Doornen L. J. P., Buijs R. M. Light and diurnal cycle affect autonomic cardiac balance in human; possible role for the biological clock //Autonomic neuroscience. – 2004. – T. 110. – №. 1. – C. 44-48.
316. Sharma A. Hypertension in Adolescents //The MassGeneral Hospital for Children Adolescent Medicine . – Springer, Cham, 2017. – C. 119-129.
317. Sehgel N. L., Vatner S. F., Meininger G. A. “Smooth muscle cell stiffness syndrome”—revisiting the structural basis of arterial stiffness //Frontiers in physiology. – 2015. – T. 6. – C. 335.
318. Stabouli S. Blood Pressure Trends in Children and Adolescents: Predictors of Blood Pressure Elevation in Children and Adolescents //Disorders of Blood Pressure Regulation. – Springer, Cham, 2018. – C. 797-819.

319. Swierblewska E. et al. An independent relationship between muscle sympathetic nerve activity and pulse wave velocity in normal humans //Journal of hypertension. – 2010. – T. 28. – №. 5. – C. 979-984.
320. Sandercock G. Normative values, reliability and sample size estimates in heart rate variability //Clinical Science. – 2007. – T. 113. – №. 3. – C. 129-130.
321. Shankar R. R. et al. The change in blood pressure during pubertal growth //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2005. – T. 90. – №. 1. – C. 163-167.
322. Senzaki H. et al. Age-associated changes in arterial elastic properties in children //European journal of pediatrics. – 2002. – T. 161. – №. 10. – C. 547-551.
323. Silveti M. S., Drago F., Ragonese P. Heart rate variability in healthy children and adolescents is partially related to age and gender //International journal of cardiology. – 2001. – T. 81. – №. 2-3. – C. 169-174.
324. Smolensky M. H., Hermida R. C., Portaluppi F. Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning //Sleep medicine reviews. – 2017. – T. 33. – C. 4-16.
325. Susman E. J. et al. Longitudinal development of secondary sexual characteristics in girls and boys between ages 9½ and 15½ years //Archives of pediatrics & adolescent medicine. – 2010. – T. 164. – №. 2. – C. 166-173.
326. Stergiou G. S. et al. Blood pressure during siesta: effect on 24-h ambulatory blood pressure profiles analysis //Journal of human hypertension. – 1997. – T. 11. – №. 2. – C. 125.
327. Stergiou G. S. et al. Blood pressure monitoring: theory and practice. European Society of Hypertension working group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability teaching course proceedings //Blood pressure monitoring. – 2018. – T. 23. – №. 1. – C. 1-8.
328. Tikkakoski A. J. et al. Salbutamol-induced Decrease in Augmentation Index is Related to the Parallel Increase in Heart Rate //Basic & clinical pharmacology & toxicology. – 2018. – T. 123. – №. 2. – C. 161-173.

329. Thawornkaiwong A., Preawnim S., Wattanapermpool J. Upregulation of β 1-adrenergic receptors in ovariectomized rat hearts //Life sciences. – 2003. – T. 72. – №. 16. – C. 1813-1824.
330. Tu W. et al. Synchronization of adolescent blood pressure and pubertal somatic growth //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2009. – T. 94. – №. 12. – C. 5019-5022.
331. Ticher A. Preservation of the functional advantage of human time structure / A. Ticher [et al.] // J. FASEB. – 1995. – Vol. 9. – C. 269–272
332. Thijs L. et al. Number of measurements required for the analysis of diurnal blood pressure profile //Journal of human hypertension. – 1994. – T. 8. – №. 4. – C. 239-244.
333. Tomita H. et al. Blood pressure is the main determinant of the reflection wave in patients with type 2 diabetes //Hypertension Research. – 2008. – T. 31. – №. 3. – C. 493.
334. Tsang S. Y. et al. Differential regulation of K^+ and Ca^{2+} channel gene expression by chronic treatment with estrogen and tamoxifen in rat aorta //European journal of pharmacology. – 2004. – T. 483. – №. 2-3. – C. 155-162.
335. Turner J. R., Viera A. J., Shimbo D. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice: a review //The American journal of medicine. – 2015. – T. 128. – №. 1. – C. 14-20.
336. Urbina E. M. Abnormalities of vascular structure and function in pediatric hypertension //Pediatric Nephrology. – 2016. – T. 31. – №. 7. – C. 1061-1070.
337. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis //Journal of the American College of Cardiology. – 2010. – T. 55. – №. 13. – C. 1318-1327.
338. Valverde M. A. et al. Acute activation of Maxi-K channels (hSlo) by estradiol binding to the β subunit //Science. – 1999. – T. 285. – №. 5435. – C. 1929-1931.
339. Van Dongen H. P. A., Kerkhof G. A., Dinges D. F. Human circadian rhythms //Molecular biology of circadian rhythms. – 2004. – C. 255-269.
340. Van den Bogaard B. et al. Arterial wave reflection decreases gradually from supine to upright //Blood pressure. – 2011. – T. 20. – №. 6. – C. 370-375.

341. Veerman D. P. et al. Circadian profile of systemic hemodynamics //Hypertension. – 1995. – T. 26. – №. 1. – C. 55-59.
342. Vetter C., Scheer F. A. J. L. Circadian biology: uncoupling human body clocks by food timing //Current Biology. – 2017. – T. 27. – №. 13. – C. 656-658.
343. Veloudi P. et al. Influence of blood pressure level and age on within-visit blood pressure variability in children and adolescents //European journal of pediatrics. – 2018. – T. 177. – №. 2. – C. 205-210.
344. Villacorta L., Chang L. The role of perivascular adipose tissue in vasoconstriction, arterial stiffness, and aneurysm //Hormone molecular biology and clinical investigation. – 2015. – T. 21. – №. 2. – C. 137-147.
345. Vitale C. et al. Gender differences in the cardiovascular effects of sex hormones //Fundamental & clinical pharmacology. – 2010. – T. 24. – №. 6. – C. 675-685.
346. Vrachatis D. et al. Effect of supine versus sitting position on noninvasive assessment of aortic pressure waveform: a randomized cross-over study //Journal of Human Hypertension. – 2014. – T. 28. – №. 4. – C. 236.
347. Wang K. L. et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target-organs and future mortality? //Journal of hypertension. – 2009. – T. 27. – №. 3. – C. 461.
348. Wattanapermpool J., Riabroy T., Preawnim S. Estrogen supplement prevents the calcium hypersensitivity of cardiac myofilaments in ovariectomized rats //Life sciences. – 2000. – T. 66. – №. 6. – C. 533-543.
349. Weber M. A. et al. The circadian blood pressure pattern in ambulatory normal subjects //The American journal of cardiology. – 1984. – T. 54. – №. 1. – C. 115-119.
350. Wilkinson I. B. et al. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans //The Journal of physiology. – 2000. – T. 525. – №. 1. – C. 263-270.
351. Wilkinson I. B., McEniery C. M. Arterial stiffness, endothelial function and novel pharmacological approaches //Clinical and experimental pharmacology and physiology. – 2004. – T. 31. – №. 11. –C. 795-799.

352. White W. B. Ambulatory blood pressure monitoring: dippers compared with non-dippers //Blood pressure monitoring. – 2000. – T. 5. – C. 17-23.
353. Xi B. et al. Establishing international blood pressure references among nonoverweight children and adolescents aged 6 to 17 years //Circulation. – 2016. – T. 133. – №. 4. – C. 398-408.
354. Yan H. et al. Sex and Gender Differences in Cardiovascular Physiology-Back to the Basics: Hemodynamic and arterial stiffness differences between African-Americans and Caucasians after maximal exercise //American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2014. – T. 306. – №. 1. – C. 60.
355. Yang S., Zhang L. Glucocorticoids and vascular reactivity //Current vascular pharmacology. – 2004. – T. 2. – №. 1. – C. 1-12.
356. Yaniv Y., Lakatta E. G. The end effector of circadian heart rate variation: the sinoatrial node pacemaker cell //BMB reports. – 2015. – T. 48. – №. 12. – C. 677.
357. Yamamura H. TMEM16A and TMEM16B channel proteins generate Ca^{2+} -activated Cl^{-} current and regulate melatonin secretion in rat pineal glands / Yamamura H. [et al] //Journal of Biological Chemistry. – 2018. – T. 293. – №. 3. – C. 995–1006.
358. Yun A. J. Temporal variation of autonomic balance and diseases during circadian, seasonal, reproductive, and lifespan cycles / Yun A. J., Lee P. Y., Bazar K. A.// – 2004. – C.155-162.
359. Zeman M. et al. Plasma melatonin concentrations in hypertensive patients with the dipping and non-dipping blood pressure profile //Life sciences. – 2005. – T. 76. – №. 16. – C. 1795-1803.
360. Ziemann S.J. Mechanisms, pathophysiology and therapy of arterial stiffness / Ziemann S. J. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.– 2005. – №25. C.932—943.
361. Zhang, J. LIM homeobox transcription factor *Isl1* is required for melatonin synthesis in the pig pineal gland / Zhang J. [et al] //Journal of pineal research. – 2018. – C.12481.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

ДНЕВНИК

____/____/____
(дата исследования)

Вид мониторингования: СМАД/Холтер-ЭКГ

Время постановки монитора: ____:____

Продолжительность мониторингования: _____

Контакты врача: _____

1. Данные о пациенте

Фамилия: _____

Имя: _____

Отчество: _____

Дата рождения: ____/____/____ Возраст: _____

2. Режим дня во время мониторингования

Ночной сон:

Время отхода ко сну: ____:____

Время пробуждения: ____:____

Дневной сон: да/нет

если да, то время: с ____:____ до ____:____

Время приема пищи:

Завтрак ____:____ Полдник ____:____

Обед ____:____ Ужин ____:____

Дополнительные приемы пищи:

____:____ ____:____ ____:____ ____:____ ____:____

1. Субъективные ощущения

Беспокоили ли вас во время мониторингования:

головная боль/ощущение сердцебиения/головокружение? да/нет

Если да, то опишите, подробнее (что именно беспокоило и когда, что делали в это время):

Время	Ощущение	Во время чего

2. Физическая активность в течение суток (подъем по лестнице, быстрый шаг, долгая прогулка, отдых в положении лежа и тд.):

Время	Действие	Ощущения

Длительное (более 30 минут) пребывание в положении сидя:

Время	Действие
с ____:____ до ____:____	

3. Оценка качества ночного сна

Оцените ваш ночной сон во время мониторингования по 6 пунктам. Выберите, какое описание лучше всего подходит и подчеркните его.

1) Время засыпания:

- Мгновенно
- Недолго
- Средне
- Долго
- Очень долго

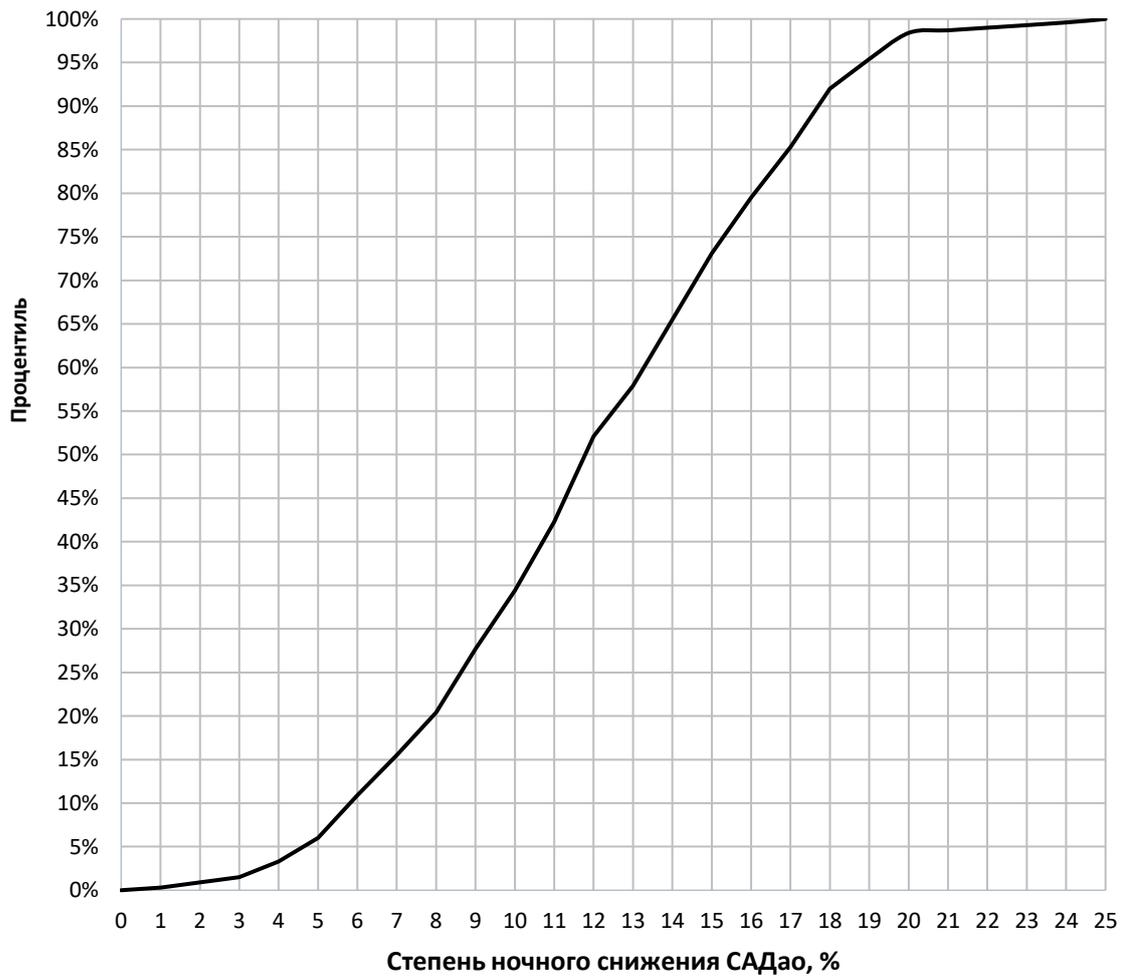
2) Продолжительность сна:

- Очень долгий
- Долгий
- Средний
- Короткий
- Очень короткий

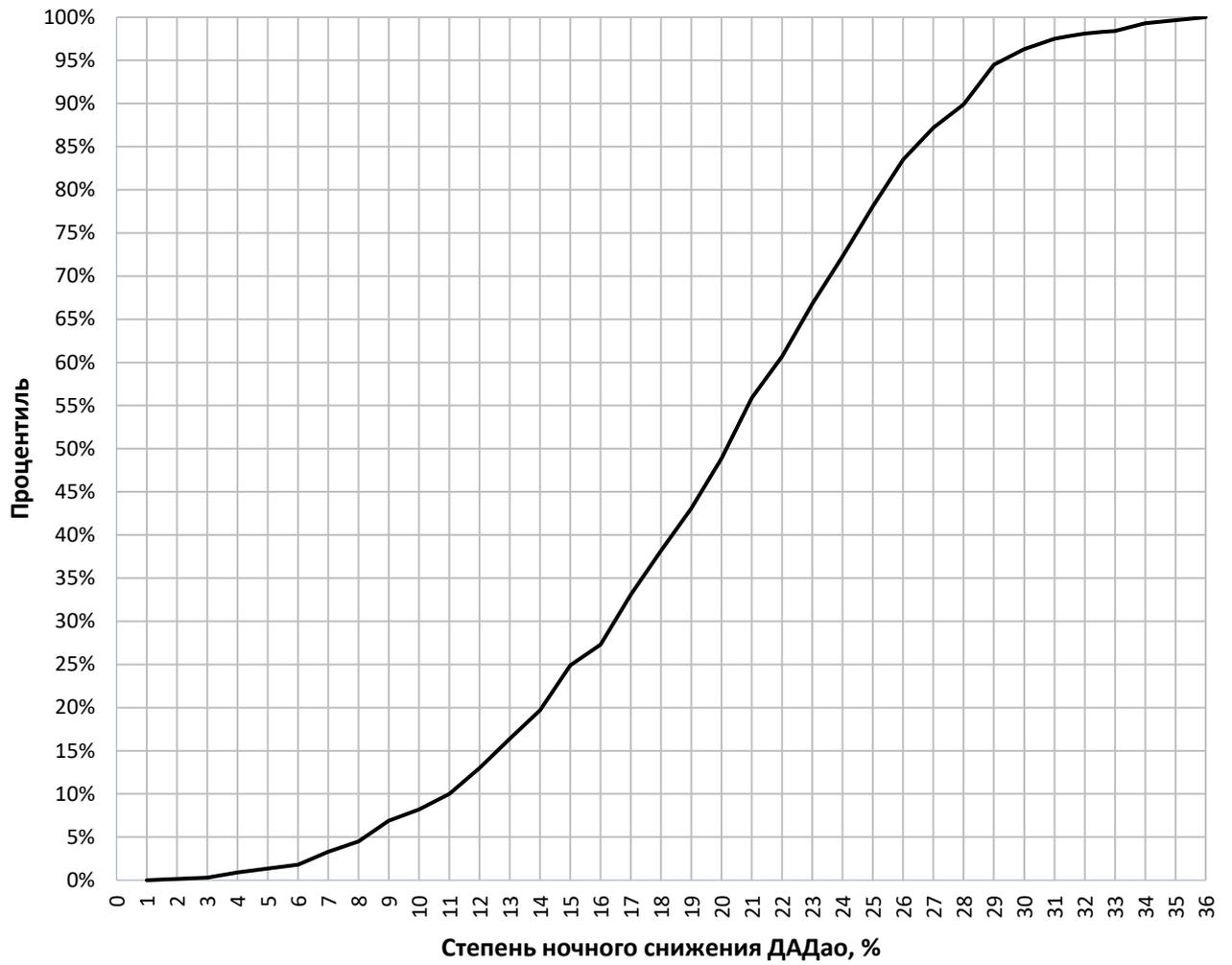
ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Процентильные кривые степени ночного снижения аортального систолического, диастолического и среднего гемодинамического давления у подростков 12-17 лет

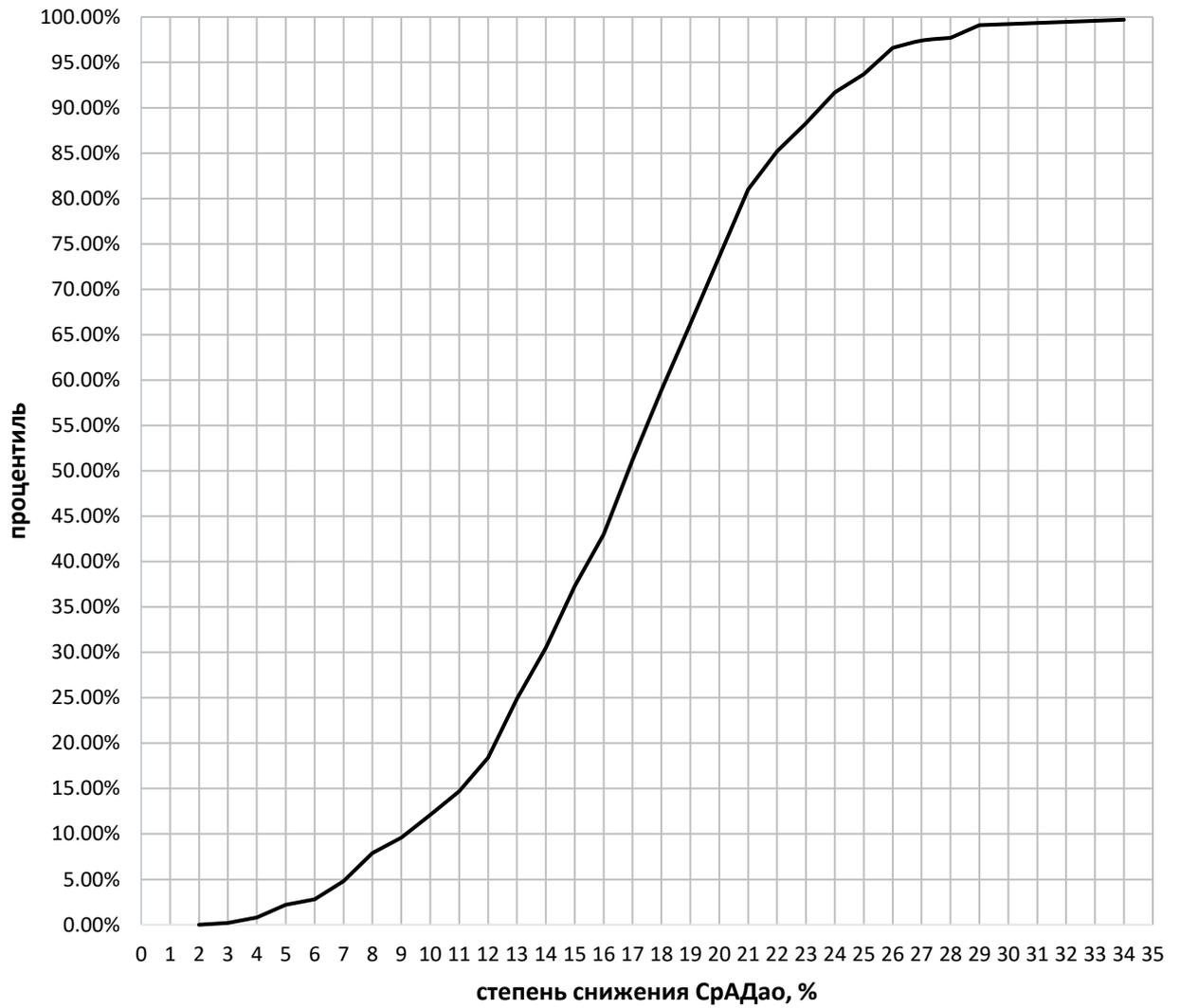
Процентильная кривая степени ночного снижения аортального систолического давления у подростков 12-17 лет



**Процентильная кривая степени ночного снижения
аортального диастолического давления
у подростков 12-17 лет**



**Процентильная кривая степени ночного снижения
аортального среднего гемодинамического давления
у подростков 12-17 лет**



ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Алгоритм комплексной диагностики состояния сердечно-сосудистой системы у детей подросткового возраста путем применения двух неинвазивных методов: осциллометрического 24-часового мониторинга артериального давления и холтеровского мониторинга ЭКГ

