

ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КАК КОНТРАГОПТЕНЗИВНОГО МЕХАНИЗМА ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

УДК 616.13/.14—008:616.12—008.331.1:615.717

Поступила 4.05.2011 г.



Вл.В. Шкарин, д.м.н., зав. кафедрой терапии ФПКВ;
М.В. Ложакова, аспирант кафедры терапии ФПКВ

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород

Цель исследования — изучение вклада нарушений микроциркуляции в развитие «эффекта ускользания» при медикаментозной гипотензивной терапии у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы. Обследовано 107 пациентов с эссенциальной АГ I–II степени тяжести (49 мужчин, 58 женщин, средний возраст 48,9±9,9 года). Всем пациентам до и через 8 нед медикаментозной гипотензивной терапии проводили суточное мониторирование АД, определение показателей центральной и периферической гемодинамики, оценивали состояние микроциркуляторного русла. Методом кластерного анализа на основании исходных данных и результатов гипотензивной терапии пациенты были разделены на три группы.

Результаты. На фоне 8-недельной медикаментозной гипотензивной терапии в двух группах был достигнут достаточный и стабильный гипотензивный эффект, отмечались нормализация показателей центральной, периферической гемодинамики и микроциркуляции. В третьей группе результат гипотензивной терапии был расценен как неудовлетворительный, не выявлено улучшения состояния микроциркуляторного русла.

Заключение. Нарушения микроциркуляции выступают как контрагипотензивный фактор, приводящий к развитию «эффекта ускользания» при медикаментозной гипотензивной терапии.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, микроциркуляция, медикаментозная гипотензивная терапия.

English

Significance of microcirculation abnormalities as counter-hypotension mechanism in essential arterial hypertension

V.I.V. Shkarin, D.Med.Sc., Head of the Department of Therapy, the Faculty of Doctors' Advanced Training;
M.V. Lozhakova, Postgraduate, the Department of Therapy, the Faculty of Doctors' Advanced Training

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod

The aim of the investigation is to study the contribution of microcirculation abnormalities to “escape effect” development in drug antihypertensive therapy in patients with essential arterial hypertension (AH).

Materials and Methods. There were examined 107 patients with essential AH of the I–II severity degree (49 males, 58 females; their mean age being 48.9±9.9 years). In all patients before and after 8 weeks of drug antihypertensive therapy there was carried out ambulatory blood pressure monitoring, values of central and peripheral circulatory dynamics were determined, and the state of microcirculatory bed was assessed. The patients were divided into three groups by cluster analysis based on initial data and hypotension therapy results.

Results. Against the background of 8 weeks' drug hypotension therapy in two groups there was achieved sufficient and stable effect, there were observed normalization of central, peripheral circulatory dynamics and circulation. In the third group the result of hypotension therapy was considered as unsatisfactory, there was revealed no improvement of microcirculatory bed state.

Conclusion. Microcirculatory abnormalities appears as counter-hypotension factor leading to “escape effect” development in drug hypotension therapy.

Key words: essential arterial hypertension, microcirculation, drug antihypertensive therapy.

Для контактов: Ложакова Марина Владимировна, тел. моб. +7 905-195-35-91; e-mail: lozhakovam@yandex.ru

Распространенность эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) и связанный с ней высокий риск развития цереброваскулярных нарушений, инфаркта миокарда, сердечной и почечной недостаточности [1, 2], ранней инвалидизации и преждевременной смертности больных продолжают увеличиваться.

Несмотря на огромные силы и средства, затрачиваемые на борьбу с заболеванием и его осложнениями, до сих пор не удается достичь адекватного популяционного контроля над эссенциальной АГ. По данным ВНОК (2008), в Российской Федерации распространенность заболевания среди населения составляет около 39,5%, осведомлены о его наличии 77,9% больных, принимают антигипертензивные препараты 59,4% пациентов, из них эффективно лечатся лишь 21,5% [3, 4].

В последнее время все больше внимания уделяется проблеме развития «эффекта ускользания» при проведении гипотензивной терапии у пациентов с эссенциальной АГ. Предполагается, что возможность его возникновения у конкретного больного связана с наличием контргипотензивных механизмов, к которым наряду с метаболическими нарушениями, остеохондрозом позвоночника, синдромом обструктивного ночного апноэ-гипопноэ (СОНАГ) и др., относятся и постепенно накапливающиеся нарушения микроциркуляции (МЦ) [5]. Микроциркуляторные нарушения играют большую роль в возникновении и прогрессировании поражения органов-мишеней эссенциальной АГ (сердца, почек, головного мозга, сетчатки глаза) и увеличивают риск развития осложнений (острой и хронической ишемии миокарда, мозгового инсульта и энцефалопатии, хронической почечной недостаточности) [6].

Цель исследования — изучить вклад нарушений микроциркуляции в развитие «эффекта ускользания» при медикаментозной гипотензивной терапии у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией.

Материалы и методы. Проведены исследования 107 пациентов с эссенциальной АГ I и II степени (по классификации ВНОК, 2004), не получавших постоянной гипотензивной терапии, из них 54,2% — женщины, 45,8% — мужчины, средний возраст $48,9 \pm 9,9$ года (здесь и далее данные приводятся в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое, σ — среднеквадратичное отклонение), средняя продолжительность заболевания $8,2 \pm 1,2$ года.

Верификация диагноза эссенциальной АГ осуществлялась на основе рекомендаций ВНОК (2004) [7]. Критериями исключения явились: симптоматическая артериальная гипертензия, ассоциированные клинические состояния, нарушения ритма сердца высоких градаций, облитерирующие заболевания магистральных сосудов, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, СОНАГ, обострение иной соматической патологии.

На первом этапе всем пациентам проводили следующие исследования.

1. Формализованное структурированное интервью — стандартизованная форма осмотра пациентов с АГ, разработанная на кафедре терапии ФПКВ НижГМА [5], включающая в себя жалобы, данные анамнеза и

клинического осмотра пациента. Особое внимание уделяли выявлению факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Через 72-часовой wash-out-период выполняли:

2. Забор крови и мочи на лабораторные исследования (липидный спектр, микроальбуминурия).

3. Суточное мониторирование АД (СМАД), которое проводили по стандартной методике с помощью монитора A&D-TM2124 (ф. A&D, Япония). Регистрацию АД начинали в 9 ч утра, интервалы между измерениями составляли 15 мин в дневное время суток и 30 мин — в ночные часы. Длительность мониторирования — не менее 25 ч. По данным СМАД анализировали усредненные показатели систолического (САД), диастолического (ДАД), пульсового (пульс АД), среднего (срАД) артериального давления за сутки. Периоды сна и бодрствования определяли по дневнику самонаблюдения пациента. Проводили оценку успешности СМАД по наличию не менее двух валидных измерений АД в течение каждого часа. В случае несоответствия данным критериям СМАД выполняли повторно. За верхнюю границу нормы приняты значения АД 140/90 мм рт. ст. днем и 120/80 мм рт. ст. — в ночные часы.

С целью оценки исходного состояния системы поддержания АД и стабильности гипотензивного эффекта проводили энтропийный анализ результатов СМАД. Сущность метода заключается в подсчете вероятности пребывания системы поддержания АД в каждом из возможных состояний. Относительную организацию (ОО) системы рассчитывали по формулам К. Шеннона и Г. Ферстера следующим образом: $ОО\ САД = 1 - ENS/HS$; $ОО\ ДАД = 1 - END/HD$, где: ОО САД — ОО системы; ENS — энтропия системы и HS — сложность системы, рассчитываемые по САД; ОО ДАД — ОО системы; END — энтропия системы и HD — сложность системы, рассчитываемые по ДАД. По данным ряда авторов, оптимальным для функционирования системы АД в условиях обычной жизнедеятельности пациента является значение ее ОО около 0,382 («золотое сечение») [5, 8–10].

4. ЭхоКГ на аппарате ультразвуковой диагностики PHILIPS HDI 1500 с последующим расчетом индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) по формуле Тейхольца и относительной толщины стенок (ОТС).

5. Определение показателей центральной и периферической гемодинамики методом объемной компрессионной осциллометрии с помощью аппарата КАП ЦГосм-«Глобус» (ф. «Глобус», Россия). Анализировали такие показатели, как ударный объем (УО), минутный объем кровообращения (МОК), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПС), скорость распространения пульсовой волны (СПВ). Проводили три измерения с интервалом в 5 мин с последующим расчетом средних величин изучаемых показателей [11].

6. Оценку состояния микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате ЛАКК-01 (НПП «Лазма», Россия) в области задней (наружной) поверхности левого предплечья в точке, отстоящей выше основания шиловидных отростков

локтевой и лучевой костей на 4 см по срединной линии. Исследование проводили в дневные часы через 2 ч после приема пищи с предварительной адаптацией к температуре в помещении 20–22°C при положении пациента сидя, левое предплечье расположено на столе на уровне сердца. Производили запись показателей микроциркуляции в состоянии покоя в течение 3 мин, затем выполняли окклюзионную пробу. Исходная ЛДФ-грамма подвергалась компьютерной обработке, в ходе которой вычислялись средний показатель микроциркуляции (ПМ), коэффициент вариабельности ПМ (Кv), амплитуды колебаний в отдельных частотных диапазонах, рассчитывался индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ). Окклюзионную пробу проводили следующим образом: датчиком на конечности регистрировали исходный ПМ, после чего накачивали воздух в предварительно наложенную на плечо манжетку сфигмоманометра. Сила сдавления составляла не менее 250 мм рт. ст., продолжительность окклюзии — 3 мин. После этого регистрировалось изменение ПМ в течение 6 мин. По результатам окклюзионной пробы определяли гемодинамический тип микроциркуляции (ГТМ) [12, 13].

На втором этапе всем пациентам с эссенциальной АГ была назначена медикаментозная гипотензивная терапия с учетом патогенетического варианта течения заболевания, но без учета нарушений МЦ. При наличии гиперкинетического типа гемодинамики, нарушение ритма сердца назначались бета-адреноблокаторы (БАБ), при наличии гипертрофии левого желудочка в терапию включались ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), при признаках гиперволемии назначались диуретики. В 38% случаев исходно применялись фиксированные низкодозовые комбинации лекарственных препаратов, 22% больных — монотерапия иАПФ, 16% — монотерапия БРА, 18% — монотерапия БАБ, 6% — монотерапия диуретиками. Через 14 дней после назначения терапии проводили обследование пациентов с измерением АД, анализом контрольных карт АД [5], дневников самоконтроля. Коррекция дозы препаратов потребовалась 6% пациентов, добавление второго препарата — 13% (диуретик+иАПФ, иАПФ+антагонист кальция). Через 1 мес от начала терапии анализировали контрольные карты АД, дневники самоконтроля пациентов. В 16% случаев повторена коррекция гипотензивной терапии в виде увеличения дозы препаратов (5%) и добавления второго препарата (11%). Таким образом, через 4 нед 62% пациентов получали комбинированную гипотензивную терапию.

Через 8 нед от начала терапии всем пациентам повторно проводили СМАД, исследование показателей гемодинамики и МЦ.

Полученные данные были занесены в электронную базу Microsoft Excel 2007. Обработку результатов осуществляли в среде статистической программы STATGRAPHICS Plus 5.1 с использованием принципов DATA MINING. Полученные результаты представлены в виде средней величины и ее среднеквадратично-

го отклонения ($M \pm \sigma$). Достоверность различий двух сравниваемых величин определялась по критерию Вилкоксона. Различия считались достоверными при $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение. В течение 8-недельной гипотензивной терапии в целом по группе пациентов с эссенциальной АГ был достигнут положительный результат: установлено достоверное снижение средних показателей САД и ДАД за сутки, пульсового и среднего АД (табл. 1). Статистически значимо улучшились показатели центральной и периферической гемодинамики (снижение значений УО, МОК, ОПСС, СПВ), МЦ (увеличение значений ПМ, повышение доли нормоциркуляторного ГТМ (НГТМ), снижение частоты выявления гиперэргического, спастического, застойно-статического ГТМ — ГГТМ, СГТМ, ЗСГТМ соответственно) (табл. 2).

По данным энтропийного анализа, показатели относительной организации как по САД (ОО САД), так и по ДАД (ОО ДАД) через 8 нед терапии повысились, однако не достигли значения 0,382, что, по данным ряда авторов, свидетельствует о нестабильности, недостаточности и неоднородности полученного гипотензивного эффекта (см. табл. 1) [5, 8].

В связи с этим все пациенты с АГ методом клас-

Таблица 1

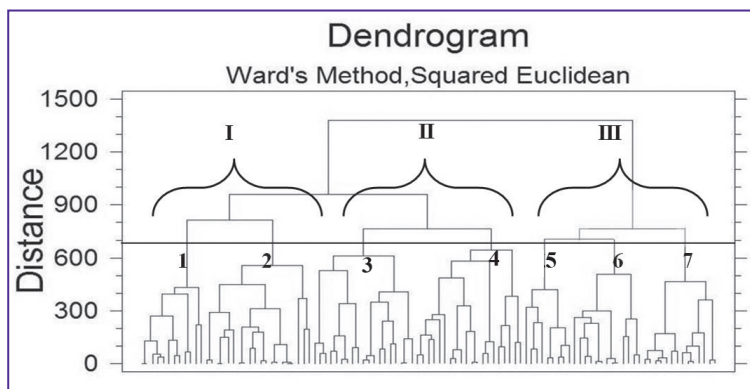
Показатели суточного мониторирования АД до и на фоне 8-недельной гипотензивной терапии ($M \pm \sigma$)

Показатели	Исходные значения	Через 8 нед терапии	p
САД, мм рт. ст.	141,62±9,12	123,72±7,28	0,0012
ДАД, мм рт. ст.	88,37±8,22	76,06±6,70	0,0032
ΔСАД, %		12,64	—
ΔДАД, %		13,93	—
СрАД, мм рт. ст.	106,12±7,98	91,95±6,40	0,0043
Пульс АД, мм рт. ст.	53,25±9,66	47,66±6,01	0,0054
ОО САД	0,345±0,009	0,361±0,011	0,0087
ОО ДАД	0,354±0,012	0,366±0,017	0,0096

Таблица 2

Изменения показателей центральной и периферической гемодинамики, микроциркуляции на фоне 8-недельной гипотензивной терапии ($M \pm \sigma$)

Показатели	Исходные значения	Через 8 нед терапии	p
УО, мл	77,86±13,14	61,17±11,84	0,0030
МОК, л/мин	5,92±1,21	4,38±0,74	0,0021
ОПСС, дин·см ⁻⁵ ·с	2 020,71±427,98	1 560,78±251,64	0,0001
СПВ, см/мин	966,35±224,03	748,44±141,61	0,0003
ПМ, перф. ед	4,02±0,54	5,16±2,12	0,0025
ИЭМ	1,42±0,54	1,83±0,61	0,0031
НГТМ, %	14,9	53,3	0,0001
ГГТМ, %	24,3	12,1	0,0068
СГТМ, %	40,2	20,6	0,0054
ЗСГТМ, %	20,6	14,0	0,0031



Дендрограмма распределения пациентов с эссенциальной АГ на кластеры. 1–7 — номера кластеров, I–III — номера групп

терного анализа были разделены на 7 кластеров (см. рисунок). В основу кластеризации положены данные о показателях САД, ДАД, ПМ, МОК, УО, ОПСС, СПВ до и после 8-недельной гипотензивной терапии. Кластеры были объединены в три группы (см. рисунок, табл. 3). В качестве критерия достаточности гипотензивного эффекта использовались абсолютные значения изменений САД и ДАД за сутки (Δ САД и Δ ДАД более 15% — достаточный гипотензивный эффект, менее 10% — недостаточный гипотензивный эффект), в качестве критерия стабильности гипотензивного эффекта — значения ОО (ОО САД и ОО ДАД более 0,382 — стабильный гипотензивный эффект, менее 0,382 — нестабильный гипотензивный эффект).

I группа (1-й и 2-й кластеры, 32 пациента) исходно характеризовалась стабильным состоянием системы (по данным ОО), самыми высокими показателями УО, МОК при отсутствии гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) (ИММЛЖ — $70,73 \pm 2,27$ г/м², ОТС — $0,45 \pm 0,01$) и нормальных значениях ОПСС, СПВ и по-

казателей МЦ. В этой группе был достигнут достаточный, стабильный гипотензивный эффект. В результате терапии значительно увеличилась доля НГТМ (с 31,3 до 81,3%), ЗСГТМ и СГТМ не выявлены (см. табл. 3).

В II группу отнесены 3-й и 4-й кластеры (39 человек). У пациентов этой группы исходно отмечалось повышение АД до умеренных значений, относительно стабильное состояние системы, умеренное снижение значений УО и МОК при преобладании концентрической ГЛЖ (ИММЛЖ — $92,86 \pm 2,06$ г/м², ОТС — $0,48 \pm 0,01$) и умеренно повышенных значениях ОПСС и СПВ, умеренно сниженных показателей МЦ. Гипотензивный эффект в этой группе достаточный, относительно стабильный (значения ОО повысились, но не достигли 0,382).

Также отмечается рост числа НГТМ, но остается достаточным количество СГТМ.

III группа включала 5, 6 и 7-й кластеры (36 человек). Пациенты этой группы исходно характеризовались повышением АД до умеренных значений, нестабильным состоянием системы, резким снижением значений УО и МОК при преобладании эксцентрической ГЛЖ (ИММЛЖ — $92,26 \pm 2,14$ г/м², ОТС — $0,41 \pm 0,01$), резко повышенных значениях ОПСС, СПВ и значительном снижении показателей МЦ. Гипотензивный эффект по средним значениям САД и ДАД можно расценить как недостаточный (снижение на 8,75 и 7,84% соответственно), показатели ОО остаются резко сниженными, что свидетельствует о нестабильности гипотензивного эффекта. Также на фоне терапии не произошло улучшения показателей МЦ.

С учетом отсутствия достаточного и стабильного гипотензивного эффекта в III группе был проведен анализ результатов гипотензивной терапии отдельно по кластерам 5, 6 и 7. Пациенты, относящиеся к этим кластерам, сопоставимы по полу, возрасту, длитель-

Таблица 3

Результаты 8-недельной гипотензивной терапии по группам (M \pm σ)

Показатели	I группа		II группа		III группа	
	Исходные значения	Через 8 нед терапии	Исходные значения	Через 8 нед терапии	Исходные значения	Через 8 нед терапии
САД, мм рт. ст.	136,56 \pm 8,23	113,02 \pm 6,37*	141,66 \pm 7,18*	124,27 \pm 7,52*	146,69 \pm 9,95	133,86 \pm 7,52
ДАД, мм рт. ст.	81,49 \pm 8,98	65,82 \pm 6,63*	88,86 \pm 6,75*	75,08 \pm 6,83*	94,76 \pm 9,08	87,33 \pm 6,83
Δ САД, %		17,24*		12,28*		8,75
Δ ДАД, %		19,23*		15,51*		7,84
ОО САД	0,406 \pm 0,061	0,394 \pm 0,051*	0,343 \pm 0,045	0,371 \pm 0,051*	0,288 \pm 0,031	0,318 \pm 0,039
ОО ДАД	0,400 \pm 0,063	0,390 \pm 0,052*	0,357 \pm 0,051	0,374 \pm 0,046*	0,307 \pm 0,043	0,335 \pm 0,033
УО, мл	90,53 \pm 2,40	60,06 \pm 1,81*	86,48 \pm 2,49	59,79 \pm 1,68*	59,71 \pm 2,26	63,67 \pm 2,04
МОК, л/мин	7,08 \pm 0,16	4,27 \pm 0,10	6,33 \pm 0,15	4,02 \pm 0,12	4,51 \pm 0,16	4,85 \pm 0,12
ОПСС, дин·см ⁻⁵ ·с	1688,97 \pm 34,00	1229,04 \pm 27,53*	1811,77 \pm 30,80	1251,95 \pm 26,47*	2556,81 \pm 32,06	2197,71 \pm 29,95
СПВ, см/мин	789,25 \pm 12,90	523,91 \pm 9,42*	839,33 \pm 11,69	574,34 \pm 10,11*	1261,36 \pm 12,16	1146,96 \pm 12,38
НГТМ, %	31,3	81,3*	10,3	71,8*	5,5	11,1
ГТМ, %	65,6	18,7	7,7	5,1	5,5	11,1
СГТМ, %	0,0	0,0	69,2	20,5*	44,6	38,9
ЗСГТМ, %	3,1	0,0*	12,8	2,6*	44,6	38,9

* p<0,01 по сравнению с показателями до начала терапии.

Таблица 4

Сравнительная характеристика пациентов, входящих в 5, 6 и 7-й кластеры (M±σ)

Показатели	5-й кластер	6-й кластер	7-й кластер
Возраст, лет	52,9±2,1	53,3±1,8	54,5±1,7
Длительность заболевания, лет	11,2±1,5	12,9±1,2	10,8±1,3
Курение, %	44,4	46,1	42,8
Абдоминальное ожирение, %	33,3	30,7	28,6
Микроальбуминурия, %	11,1	15,3	14,3
Дислипидемия, %	77,7	76,9	71,4
ИММЛЖ, г/м ²	102,87±3,83	91,89±3,19	85,78±3,07
САД, мм рт. ст.	146,72±9,49	147,99±13,01	145,36±6,08
ДАД, мм рт. ст.	93,20±8,22	96,06±9,89	95,04±8,01
УО, мл	55,18±4,46	60,85±3,71	61,55±3,57
МОК, л/мин	4,34±0,31	4,57±0,26	4,56±0,25
ОПСС, дин·см ⁻⁵ ·с	2546,33±55,70	2592,77±46,35	2530,14±44,66
СПВ, см/мин	1225,22±23,23	1279,23±19,33	1268,01±18,63

Примечание: сравнения между группами недостоверны, p<0,05.

Таблица 5

Результаты 8-недельной гипотензивной терапии в 5, 6 и 7-м кластерах

Показатели	5-й кластер		6-й кластер		7-й кластер	
	Исходные значения	Через 8 нед терапии	Исходные значения	Через 8 нед терапии	Исходные значения	Через 8 нед терапии
САД, мм рт. ст.	146,72±9,49	131,85±5,79*	147,99±13,01	135,37±8,46	145,36±6,08	134,17±7,43
ДАД, мм рт. ст.	93,20±8,22	83,40±5,05*	96,06±9,89	90,01±6,48	95,04±8,01	88,59±7,03
ΔСАД, %		10,13		8,53		7,70
ΔДАД, %		10,52		6,30		6,79
ОО САД	0,305±0,036	0,376±0,057*	0,264±0,026	0,274±0,021	0,295±0,033	0,304±0,038
ОО ДАД	0,334±0,055	0,372±0,054*	0,261±0,031	0,291±0,029	0,327±0,041	0,344±0,040
НГТМ, %	22,2	44,4*	0	0,0	0,0	0,0
ГТМ, %	22,2	22,2	0	7,7	0,0	7,1
СГТМ, %	33,4	22,2	69,2	61,5	28,6	28,6
ЗСГТМ, %	22,2	11,2*	30,8	30,8	71,4	64,3

* p<0,01 по сравнению с показателями до лечения.

ности заболевания, частоте встречаемости факторов риска, наличию признаков поражения органов-мишеней, исходным показателям АД, центральной и периферической гемодинамики (табл. 4). Но по сравнению с 5-м кластером пациенты 6-го и 7-го кластеров исходно имели более выраженные нарушения МЦ (в 6-м кластере преобладает ЗСГТМ, в 7-м — СГТМ). На фоне гипотензивной терапии в 6-м и 7-м кластерах не произошло увеличения числа НГТМ, а значения ОО как до, так и после терапии остаются на низком уровне (табл. 5).

Таким образом, при прочих равных условиях нарушения микроциркуляции выступают в качестве фактора в развитии контргипотензивного механизма, что и обуславливает «эффект ускользания» при медикаментозной гипотензивной терапии.

Заключение. При отсутствии стабильности эффекта медикаментозной гипотензивной терапии целесообразно оценить степень выраженности нарушений микроциркуляции с целью их коррекции. Нарушения микроциркуляции являются одним из контргипотен-

зивных механизмов, приводящих к развитию «эффекта ускользания» при медикаментозной гипотензивной терапии. Достижение в результате терапии достаточного и стабильного гипотензивного эффекта приводит к улучшению показателей микроциркуляции.

References

1. Chazova I.E. *Serdechnaya nedostatochnost'* 2002; 1: 14–16.
2. Stamper J., Stamper R., Neaton J. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. *Intern Med* 1993; 153: 598–615.
3. Sha'nova S.A., Balanova Yu.A., Konstantinov V.V. et al. *Ross Kardiolog* 2006; 4: 45–50.
4. Belenkov Yu.N., Maren V.Yu. *Serdechnaya nedostatochnost'* 2002; 1: 7–11.
5. Shkarin V.I. *Sistemnyy podkhod v diagnostike, lechenii i vedenii patsientov s arterial'noy gipertenziey v ambulatornykh usloviyakh*. Avtoref. dis. ... dokt. med.

- nauk [Systemic approach in diagnosis, treatment and management of patients with arterial hypertension in the conditions of outpatient department. Abstract of Dissertation for the degree of Doctor of Medical Science]. Nizhny Novgorod, 1999.
6. Podzolkov V.I., Bulatov V.A. *Serditse* 2005; 3: 132–137.
 7. Chazova I.E., Boytsov S.A., Nebieridze D.V. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2004; 4: 90–98.
 8. Bodrievskaya I.A. *Otsenka stabil'nosti gipotenzivnogo efekta s pomoshch'yu entropiy'nogo metoda*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Bodrievskaya I.A. Stability evaluation of hypotensive effect using entropic method. Abstract of Dissertation for the degree of Candidate of Medical Science]. Nizhny Novgorod; 2008.
 9. Shannon K.E. *Raboty po teorii informatsii i kibernetike: perevod s angl.* [Works on the theory of information and cybernetics: translation from English] Moscow: Mir; 1963; 829 p.
 10. Gurvich E.V., Shkarin V.I. *Nizhegor Med Z* 2002; 2: 101–106.
 11. Degtyarev V.A. *Rossiyskie meditsinskie vesti* 2003; 4: 18–28.
 12. *Mikrotsirkulyatsiya v kardiologii* [Microcirculation in cardiology]. Pod red. V.I. Makolkina [V.I. Makolkin (editor)]. Moscow; 2004; 131 p.
 13. Makolkin V.I., Bran'ko V.V., Bogdanova E.A. et al. *Metod lazernoy dopplerovskoy floumetrii v kardiologii* [Method of laser Doppler flowmetry in cardiology]. Moscow; 1999.