
© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: НЕЛИНЕЙНЫЕ МОДЕЛИ РИСКА

ПОДПАЛОВ В.П.*, СИВАКОВ В.П.*, ДЕЕВ А.Д.**

Витебский государственный медицинский университет,
кафедра поликлинической терапии,*

*Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, г.Москва, Россия***

Резюме. Проведено пятилетнее когортное исследование 45 лиц (в возрасте от 18 до 60 лет) с нормальными цифрами АД, у 21 из них развилась артериальная гипертензия. Исследовались основные факторы риска и параметры variability ритма сердца при проведении активной ортоклиностаической пробы. Созданы нелинейные логит-модели риска развития артериальной гипертензии, рассчитаны профили риска.

Ключевые слова: когортное исследование, артериальная гипертензия, развитие, прогнозирование.

Abstract. A cohort of 45 normotensive subjects (age 18-60 years) was studied. Two groups were formed: the 1st consisting of 24 persons who were normotensive, the 2nd consisting of 21 persons whose state was normotensive and who after five-year follow-up developed arterial hypertension. The risk factors and heart rate variability parameters were investigated during active orthoclinostatic test. The nonlinear logit-models for the development of arterial hypertension were worked out to estimate the predictive value of risk factors and heart rate variability parameters; the risk profiles were designed.

Артериальная гипертензия (АГ) характеризуется широкой распространенностью среди населения (около 40%) и существенным вкладом в структуру смертности и инвалидизации

от сердечно-сосудистых заболеваний [8, 10]. АГ связана с наличием факторов риска (ФР), которые способствуют развитию этой патологии и обуславливают тяжесть ее течения [12].

Наряду с традиционными ФР развития сердечно-сосудистой патологии, на современном этапе продолжает активно изучаться роль вегетативной нервной системы, особенно ее

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр.Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии - Подпалов В.П.

симпатического отдела, в развитии и течении АГ [22, 26, 31]. Для изучения состояния вегетативной нервной системы применяются простой и неинвазивный методы исследования параметров variability ритма сердца (BPC), но их прогностическая значимость в плане развития и прогрессирования АГ до настоящего времени остается неясной. Отмечается тот факт, что в условиях покоя вегетативная нервная система отличается значительной межиндивидуальной variability, что обуславливает целесообразность ее изучения при проведении нагрузочных проб, применение которых способствует стандартизации условий исследования [4].

Цель исследования - оценка прогностической значимости параметров variability ритма сердца при проведении стандартных нагрузочных проб как фактора риска развития артериальной гипертензии.

Методы

Характеристика обследованных групп

Проведено пятилетнее когортное исследование жителей 4 населенных пунктов Витебской (Лиюзенский район) и Могилевской (Костюковичский район) областей Республики Беларусь, с числом обследованных в 519 человек (56,5% - мужчин и 43,5% - женщины, в возрасте от 18 до 60 лет). Процент охвата населения составил 71,7%. После рандомизации были выбраны 2 населенных пункта для дальнейшего исследования численностью в 218 человек. Исследование variability ритма сердца проведено у 186 человек, 71 из них - с нормальными цифрами артериального давления. Через 5 лет из 71 человека на повторное исследование явились 45, которые и были обследованы повторно. По результатам пятилетнего исследования были сформированы две группы: первая группа лиц с нормальными цифрами артериального давления за весь период исследования (Н-Н, $n=24$, 11 мужчин и 13 женщин, $40,3 \pm 2,6$ лет) и вторая группа лиц с нормальным артериальным давлением в начале исследования и с развившейся артериальной гипертензией при конечном исследовании (Н-АГ, $n=21$, 13 мужчин и 8 женщин, $41,5 \pm 2,8$ лет). Артериальное давление измерялось ртутным

сфигмоманометром на правой руке двукратно в положении сидя после 10-ти минутного отдыха с точностью до 2-х мм. рт. ст. Учитывались средние значения артериального давления из двух измерений. Артериальная гипертензия устанавливалась при систолическом артериальном давлении ≥ 140 мм. рт. ст. и/или диастолическом артериальном давлении ≥ 90 мм. рт. ст. [12].

На основе данных обследования 45 человек при первом пятилетнем исследовании были построены логит-модели риска развития АГ.

Для проверки результатов проведенного исследования было осуществлено наблюдение данной когорты через пять лет. Из 45 человек, по данным которых были построены модели риска развития артериальной гипертензии, было отобрано 24 человека, т.к. остальные (21 человек), у которых развилась АГ, были исключены из дальнейшего исследования по причине того, что они достигли конечной точки прогноза. Кроме того, для проверки построенных моделей были включены дополнительные 12 человек (с нормальными цифрами АД) из изучаемых популяций, у которых цифры артериального давления, факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии и параметры variability ритма сердца впервые были изучены в начале второго пятилетнего исследования.

Через пять лет на обследование явилось 30 человек. Из этих лиц по данным второго пятилетнего исследования были сформированы две группы для дальнейшей проверки моделей. Первая - группа лиц с нормальными цифрами артериального давления за весь период исследования - 17 человек (8 мужчин и 9 женщин, $42,7 \pm 1,4$ лет); вторая - группа лиц с нормальными цифрами артериального давления в начале второго пятилетнего исследования и с развившейся АГ в течение пяти лет - 13 человек (7 мужчин и 6 женщин, $45,4 \pm 2,4$ лет).

Методики проводимого обследования

Обследование начиналось с заполнения регистрационной карты, которая включала в себя следующие данные: Ф.И.О, возраст, пол, семейное положение, профессию, данные из амбулаторной карты, данные антропометрического обследования и объективного осмотра, а также стандартный опросник ВОЗ для выявления стенокардии, перемежающейся хромоты,

одышки, отеков. При необходимости пациенты направлялись на дообследование.

В состоянии покоя проводилась электрокардиография в 12 отведениях: I, II, III, aVR, aVL, aVF, V₁₋₆. При этом по электрокардиограмме определялась частота сердечных сокращений.

О потреблении поваренной соли судили по уровню ПВЧС, являющемуся, хотя и косвенным, но достаточно чувствительным методом. ПВЧС определялся по модифицированной методике R.I. Henkin (А.А. Некрасова и соавт., 1984) путем нанесения раствора NaCl в возрастающей концентрации по одной капле на переднюю треть языка. Раствор NaCl получали разведением поваренной соли в дистиллированной воде в концентрациях от 0,03125 до 2% с увеличением её в каждой последующей пробе в 2 раза. За величину порога вкусовой чувствительности принимали ту наименьшую концентрацию раствора NaCl, при которой обследуемый впервые ощутил соленый вкус [7].

Рост измерялся ростомером в строго вертикальном положении, однократно, без обуви, с точностью до 0,5 см. Вес измерялся однократно, на рычажных весах, с точностью до 0,1 кг. Имея значения роста в метрах и массы тела в килограммах, рассчитывали по формуле индекс массы тела (ИМТ):

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела в килограммах}}{\text{квадрат роста (кг/м}^2\text{)}};$$

Нормальной считалась масса тела при значениях ИМТ, не превышающих 24,9 кг/м²; избыточный – от 25 до 29,9 кг/м²; ожирение – более 30,0 кг/м² [32].

С целью исследования липидного спектра крови производился забор крови из локтевой вены утром в состоянии покоя не ранее, чем через 12-16 часов после приема пищи.

Определение концентрации холестерина и триглицеридов проводилось ферментным методом [13, 30] с помощью наборов фирмы «Boehringer Mannheim». Анализ холестерина липопротеидов высокой плотности выполнялся в супернатанте после осаждения липопротеидов низкой плотности [14]. Стандартизация и контроль качества липидных исследований осуществлялись с помощью стандартов и контрольных сывороток отдела стандартизации и

контроля качества лабораторных исследований ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ. Результаты контроля качества удовлетворяли принятым критериям ВОЗ. Расчетным путем определяли содержание холестерина липопротеидов низкой плотности и холестерина липопротеидов очень низкой плотности [17].

Низкая физическая активность определялась при сидении обследуемого на рабочем месте 5 и более часов и при активном досуге менее 10 часов в неделю [3].

При классификации статуса курения нами выделялись лица некурящие, курившие в прошлом, а также выкуривающие до 19 сигарет/сутки и свыше 19 сигарет/сутки. Исследование вариабельности ритма сердца у курящих проводилось через 30 минут после последнего эпизода курения.

При классификации статуса употребления алкоголя выделялись лица, не употребляющие алкоголь, не злоупотребляющие (24 г чистого алкоголя в сутки для мужчин и 16 г чистого алкоголя для женщин) и злоупотребляющие алкоголем (выше 24 г чистого алкоголя в сутки для мужчин и выше 16 г чистого алкоголя для женщин) [9].

Активная ортоклиностатическая проба проводилась после 15 минутного отдыха в горизонтальном положении, как правило, в первой половине суток. Регистрация артериального давления и частоты сердечных сокращений проводилась до пробы в положении лежа, на 1^ю, 3^ю и 5^ю минутах пробы в положении стоя и на тех же минутах после пробы в положении лежа. На каждом этапе пробы проводилось исследование вариабельности ритма сердца по общепринятой методике: SDNN – стандартное отклонение интервалов R-R, LF % – мощность в диапазоне низких частот, HF % – мощность в диапазоне высоких частот, LF/HF – симпатовагусный индекс. Анализировались не менее чем 100 интервальные стационарные участки записи ЭКГ [1, 6, 29]. Проводилось исследование отношений показателей активной ортоклиностатической пробы и вариабельности ритма сердца при проведении пробы, при этом изучались отношение показателя стоя к показателю в горизонтальном положении до пробы (С/О) и отношение показателя стоя к показателю в горизонтальном положении после пробы (С/П).

Анализу подвергались исходные показатели факторов риска и вариабельности ритма сердца в исследуемых группах, т.е. определенные в начале пятилетнего исследования.

Первым этапом исследования явилось определение межгрупповых различий по факторам риска и параметрам вариабельности ритма сердца при проведении активной ортоклиностатической пробы. Второй этап состоял в построении уравнений риска развития артериальной гипертензии по показателям факторов риска и параметрам вариабельности ритма сердца.

Статистическая обработка материала исследования проводилась с использованием статистических пакетов Statistica 6.0. и SPSS SmartViewer 11.5. Для выявления межгрупповых различий в показателях применялся дисперсионный анализ Стьюдента и χ^2 - Пирсона. Для построения моделей риска использовалась нелинейная логит-регрессия с пошаговым включением переменных по методу максимального правдоподобия [2, 19, 20]. Проверка согласованности моделей проводилась по коэффициентам конкордантности Ястремского (адекватный уровень коэффициента конкордантности при значениях $< 3,0$) [5].

Результаты

Сравнительные характеристики обследуемых групп приведены в таблице 1.

По основным факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в исследуемых группах достоверных различий выявлено не было.

При переходе из горизонтального положения в вертикальное достоверных различий в показателях ЧСС, АД и ВРС во временной области в группе Н-АГ по сравнению с группой Н-Н не было выявлено. При анализе отношений параметров вариабельности ритма сердца в спектральной области отмечались более низкие показатели $LF_{C/O}$ % ($1,486 \pm 0,124$ у.е. против $1,937 \pm 0,133$ у.е., $p < 0,05$), $LF_{C/O}/HF_{C/O}$ ($2,021 \pm 0,261$ у.е. против $2,951 \pm 0,291$, $p < 0,05$) и более высокие показатели $HF_{C/O}$ ($0,813 \pm 0,084$ у.е. против $0,618 \pm 0,040$ у.е., $p < 0,05$) у пациентов, у которых развилась АГ. Выявленные различия указывают на снижение реактивности симпатической нервной системы во время ортостаза у лиц, у которых развилась АГ.

При выполнении клиностатической пробы показатели ЧСС, АД и ВРС во временной области в исследуемых группах также достоверно не отличались. При исследовании параметров спектральной области отношения $LF_{C/П}$ % ($1,331 \pm 0,109$ у.е. против $1,993 \pm 0,196$ у.е., $p < 0,01$) и $LF_{C/П}/HF_{C/П}$ ($2,055 \pm 0,242$ у.е. против $2,786 \pm 0,286$ у.е., $p < 0,01$) были достоверно ниже в группе Н-АГ, а $HF_{C/П}$ % ($0,832 \pm 0,071$ у.е. против $0,601 \pm 0,047$ у.е., $p < 0,01$) достоверно выше в группе Н-АГ в сравнении с пациентами из

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп

Показатель	Н-АГ	Н-Н	P
САД, мм. рт. ст.	$126,3 \pm 1,7$	$124,1 \pm 3,1$	$> 0,05$
ДАД, мм. рт. ст.	$81,1 \pm 1,6$	$77,9 \pm 0,9$	$> 0,05$
возраст, лет	$41,5 \pm 2,8$	$40,3 \pm 2,6$	$> 0,05$
количество мужчин	13	11	
количество женщин	8	13	
ИМТ, кг/м ²	$26,4 \pm 0,8$	$25,4 \pm 0,7$	$> 0,05$
НФА, %	13,1	11,3	$\chi^2 > 0,05$
курение, %	52,1	48,7	$\chi^2 > 0,05$
употребление алкоголя, %	72,3	70,3	$> 0,05$
ХС, ммоль/л	$6,42 \pm 0,29$	$6,36 \pm 0,26$	$> 0,05$
ХС-ЛПНП, ммоль/л	$4,39 \pm 0,36$	$4,21 \pm 0,30$	$> 0,05$
ХС-ЛПВП, ммоль/л	$1,41 \pm 0,09$	$1,43 \pm 0,08$	$> 0,05$
ТГ, ммоль/л	$1,04 \pm 0,10$	$0,95 \pm 0,05$	$> 0,05$
ПВЧС, %	$0,625 \pm 0,075$	$0,500 \pm 0,041$	$> 0,05$

Примечание: данные приведены в виде Mean $\pm$ SE.

группы Н-Н, что указывает на снижение реактивности симпатической нервной системы во время клиностаза у лиц, у которых развилась АГ.

Таким образом, выявленные достоверные различия в показателях вариабельности ритма сердца указывают на снижение общей вариабельности сердечного ритма в ортостазе, более высокий уровень симпатической активности в покое и снижение реактивности симпатической нервной системы при изменении положения тела в группе лиц с изначально нормальными цифрами АД, но с развившейся через пять лет АГ.

Результаты построения логит-моделей

Построить модель с достаточными характеристиками специфичности и чувствительности только по перечисленным в таблице 1 факторам риска не удалось. При использовании факторов риска, показателей частоты сердеч-

ных сокращений (ЧСС) и параметров вариабельности ритма сердца в состоянии покоя логит-модель также не достигла адекватного уровня этих характеристик.

При включении только нагрузочных показателей, а именно частоты сердечных сокращений во время активной ортоклиностатической пробы удалось добиться достаточного разделения классов за счет включения ЧСС_{с/о}. Эта модель представлена в таблице 2 (параметры логит-модели: $\chi^2=26,4$, $p<0,001$). Наиболее значимыми показателями явились: ПВЧС, ИМТ и ЧСС_{с/о}. Специфичность модели - 91,7%, чувствительность - 71,4%. Профиль риска более 0,295 указывает на высокий риск, от 0,295 до 0,235 на промежуточный риск, менее 0,235 на низкий риск.

Следующим шагом было добавление в модель показателей вариабельности ритма сердца, полученных при активной ортоклиноста-

Таблица 2

Логит-модель риска развития АГ по ФР и параметрам активной ортоклиностатической пробы

Показатель	beta±SE	P
B_0	-24,55±0,59	0,004
ПВЧС	3,01±0,26	0,048
ИМТ	0,48±0,09	0,005
ЧСС _{с/о}	7,42±0,39	0,035

Примечание: beta – регрессионный коэффициент; B_0 – константа; ПВЧС – порог вкусовой чувствительности к поваренной соли; ИМТ – индекс массы тела; ЧСС_{с/о} – отношение ЧСС на 3^й минуте в положении стоя к ЧСС на 3^й минуте в положении лежа до пробы; P – достоверность по асимптотическому критерию Вальда – χ^2 .

Таблица 3

Логит-модель риска развития АГ по ФР и параметрам ВРС при проведении активной ортоклиностатической пробы

Показатель	beta±SE	P
B_0	-19,68±0,64	0,036
Пол	5,74±0,34	0,029
ПВЧС	10,60±0,46	0,029
ИМТ	0,91±0,13	0,020
SDNN _{с/п}	-9,55±0,43	0,026
LF _{с/п} %	-4,05±1,78	0,028

Примечание: beta – регрессионный коэффициент; B_0 – константа; ПВЧС – порог вкусовой чувствительности к поваренной соли; ИМТ – индекс массы тела; SDNN_{с/п} – отношение стандартного отклонения интервалов R-R на 3^й минуте в положении стоя к стандартному отклонению интервалов R-R на 3^й минуте в положении лежа после пробы; LF_{с/п} % – отношение показателя низкочастотной компоненты спектра на 3^й минуте в положении стоя к показателю низкочастотной компоненты спектра на 3^й минуте в положении лежа после пробы; P – достоверность по асимптотическому критерию Вальда – χ^2 .

тической пробе (табл. 3). Параметры логит-модели - $\chi^2=41,9$, $p<0,001$. Наиболее значимыми показателями явились: пол, ПВЧС, ИМТ, $SDNN_{\text{СП}}$ и $LF_{\text{СП}}\%$. Специфичность модели - 91,7%, чувствительность - 95,2%. Профиль риска более 0,613 указывал на высокий риск, от 0,613 до 0,351 на промежуточный, менее 0,351 на низкий риск развития артериальной гипертензии.

Сводные данные по показателям специфичности, чувствительности и коэффициентам конкордантности по всем типам моделей и результатам их проверки приведены в таблице 4.

авт. [25], его прогностическое значение возрастает с повышением потребления поваренной соли, особенно у лиц молодого и среднего возраста.

В модель с наилучшим разделением классов наряду с полом, ПВЧС и ИМТ были включены: $SDNN_{\text{СП}}$ (характеризует вариабельность ритма сердца в целом) и $LF_{\text{СП}}\%$ (указывает на снижение реактивности симпатической нервной системы). Следует отметить, что в работах, опубликованных ранее, снижение вариабельности ритма сердца ассоциировалось с развитием артериальной гипертензии [24, 26].

Таблица 4

Показатели специфичности, чувствительности и коэффициенты конкордантности по всем типам моделей и результатам их проверки

Типы моделей	Первое исследование			Второе исследование		
	С, %	Ч, %	К _к	С, %	Ч, %	К _к
Развитие АГ по ФР и АОП	91,7	71,4	2,15	88,2	69,2	1,26
Развитие АГ по ФР и ВРС	91,7	95,2	0,50	88,2	92,3	0,48

Примечание: С – специфичность; Ч – чувствительность; К_к – коэффициент конкордантности модели.

Из представленной выше сводной таблицы можно сделать заключение, что при проверке согласованности моделей прогноза адекватного уровня К_к достигли все типы моделей.

Обсуждение

Построить прогностические модели риска развития артериальной гипертензии с адекватным уровнем специфичности и чувствительности только на основании описанных факторов риска, а также параметров ЧСС, АД и вариабельности ритма сердца в покое не удалось.

При включении параметров ВРС и ЧСС по данным активной ортоклиностатической пробы, а именно ЧСС_{с/о}, $SDNN_{\text{СП}}$ и $LF_{\text{СП}}\%$ удалось достигнуть критичного уровня специфичности и чувствительности. Наши данные подтверждают данные ряда исследований, указывающих на большое прогностическое значение частоты сердечных сокращений в развитии артериальной гипертензии, чем повышенной массы тела и курения [27].

Необходимо отметить, что ИМТ уже рассматривался как предиктор развития артериальной гипертензии в работах, выполненных ранее [15, 16, 18, 28]. По данным Piccirillo и со-

Однако данные по спектральным показателям вариабельности ритма сердца носят противоречивый характер. Liao и соавт. [21] риск развития артериальной гипертензии связывают со снижением показателя HF. В то время, как во Фреймингемском исследовании наиболее прогностически значимым показателем оказался параметр LF, и только у мужчин [26]. В нашей модели достоверным оказался эффект пола, что указывает на некоторые половые особенности регуляции сердечного ритма.

По всей вероятности, различие наших данных можно объяснить за счет методологических особенностей, а именно: в отличие от ранее представленных исследований, мы изучали параметры вариабельности ритма сердца во время проведения активной ортоклиностатической пробы, что, на наш взгляд, стандартизирует условия проведения обследования. При этом в качестве показателей прогноза мы применяли относительные нагрузочные изменения к показателям в покое, что способствует сглаживанию межиндивидуальных особенностей вегетативной регуляции.

В отличие от Фреймингемского исследования [26] (при котором вариабельность ритма сердца изучалась в условиях покоя) нами вы-

явлено, что применение активной ортоклино-статической пробы позволяет расширить и улучшить ценность параметров variability ритма сердца для прогнозирования развития артериальной гипертензии.

В настоящее время известно, что параметры variability ритма сердца являются достоверными предикторами развития неблагоприятного течения сахарного диабета, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [11, 23].

Выводы

1. Введение параметров частоты сердечных сокращений по данным активной ортоклино-статической пробы в логистическую модель риска развития артериальной гипертензии приводит к достижению адекватного уровня ее достоверности ($\chi^2=26,4$, $p<0,001$), при этом наиболее значимыми параметрами являются ИМТ ($p<0,005$), ПВЧС ($p<0,048$) и ЧСС_{с/о} ($p<0,035$).

2. Включение параметров variability ритма сердца в модель значительно повышает прогностическую мощность модели ($\chi^2=41,9$, $p<0,001$) с увеличением ее чувствительности с 71,4% до 95,2%. Наиболее значимыми параметрами явились пол ($p<0,029$), ИМТ ($p<0,020$), ПВЧС ($p<0,029$), SDNN_{с/п} ($p<0,026$) и LF_{с/п}% ($p<0,028$).

3. Применение активной ортоклино-статической пробы для изучения параметров частоты сердечных сокращений и variability ритма сердца в динамике с целью стандартизации исследования состояния вегетативной нервной системы позволяет получить модели риска развития артериальной гипертензии с адекватными уровнями специфичности и чувствительности.

4. Полученные логит-регрессионные модели могут применяться в качестве метода определения индивидуального пятилетнего риска развития артериальной гипертензии и формирования групп высокого риска для проведения профилактических мероприятий.

Литература

- Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М: Наука, 1984. – 275 с.
- Боровиков В.П. Statistica: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. СПб: Питер, 2001. – 656 с.
- Бритов А.Н. Всесоюзная кооперативная программа борьбы с артериальной гипертензией среди организованного населения. Бюл. Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР 1983. – №1. – С. 13-16.
- Заболевания вегетативной нервной системы // А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, В.Л. Голубев и соавт. / Под ред. А.М. Вейна. – М: Медицина, 1991. – 624 с.
- Лакин Г.Ф. Биометрия. М: Высшая школа, 1990. – 352 с.
- Марпл С.Л. Цифровой спектральный анализ и его приложение. М: Мир, 1990. – 584 с.
- Некрасова А. А., Суворов Ю. И., Мусаев З. М. Патологическая роль вкусовой чувствительности к поваренной соли и определение его при лечении больных гипертонической болезнью диуретиками. Бюл. Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР, 1984. – № 1. – С. 68-72.
- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Вклад сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в здоровье населения России // Сердце. – 2003. – Т. 2, № 2 (8). – С. 58-61.
- Руководство по профилактике в практическом здравоохранении / Под ред. Глазунова И.С., Оганова Р.Г., Перовой Н.В., Потемкина Р.А. – М., 2000. – 217 с.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2001. – №2. – С. 3-7.
- Явелов И.С., Деев А.Д., Травина Е.Е., Грацианский Н.А. Прогностическое значение средней частоты сердечных сокращений и variability ритма сердца, оцененных за короткое время в стандартных условиях в ранние сроки инфаркта миокарда. Кардиология. – 1999. – №6. – С. 6-14.
- 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Blood pressure 1999. – Vol.8. – P. 1-21.
- Bucolo G., David H. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. Clin. Chem. – 1973. – Vol.19. – P. 476-487.
- Burstein M., Scholnick H.R., Morfin R. Rapid method for isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. J. Lipid Res. – 1970. – Vol.11. – P. 583-593.
- Cassano P.A., Segal M.R., Vokonas P.S., Weiss S.T. Body fat distribution, blood pressure, and hypertension: a prospective cohort study of men in the normative aging study. Ann. Epidemiol. – 1990. – Vol.1. – P. 33-48.
- Cheung B.M.Y., Lam T-Ch., Law F.C.Y., Kumana C.R., Lau Ch-P. The relationship between blood pressure and indices obesity. Am. J. Hypertension. – 2002. – Vol.15. – P. Part 2 188A.
- Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use the preparative

- ultracentrifuge. Clin. Chem. – 1972. – Vol.18. – P. 499-512.
18. Garrison R.J., Kannel W.B., Stokes J., Castelli W.P. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham offspring study. Prev. Med. – 1987. – Vol.16. – P. 235-251.
19. Hasmer D.W. Jr, Lemeshow S. Applied logistic regression. New York, NY: John Wiley & Sons Inc, 1989. – P. 25-134.
20. Kleinbaum D.G., Kupper L.K., Muller K.E. Applied regression analysis and other multivariable methods. Boston Mass: PWS-Kent, 1988. – P. 102-162.
21. Liao D., Cai J., Barnes R.W., Tyroler A.H., Rautaharju P., Holme I., Heiss G. Association of cardiac autonomic function and the development of hypertension. Am. J. Hypertension. – 1996. – Vol.9. – P. 1147-1156.
22. Lucini D., Mela G.S., Malliani A., Pagani M. Impairment in cardiac autonomic regulation preceding arterial hypertension in humans. Insights from spectral analysis of beat-by-beat cardiovascular variability // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2673-2679.
23. Malliani A. Principles of Cardiovascular Neural Regulation in Health and Disease. Norwell, Mass: Kluwer Academic Publishers, 2000. – 222 p.
24. Parati G., Frattola A., Omboni S., Mancia G., Di Rienzo M. Analysis of heart rate and blood pressure variability in the assessment of autonomic regulation in arterial hypertension. Clin Sci (Colch). – 1996. – Vol.91. – P. 129-132.
25. Piccirillo G., Fimognari F.L., Munizzi M.R., Bucca C., Cacciafesta M., Marigliano V. Age-dependent influence on heart rate variability in salt-sensitive hypertensive subjects. J. Am. Geriatr. Soc. – 1996. – Vol.44. – P. 530-538.
26. Singh J.P., Larson M.G., Tsuji H., Evans J.C., Odonnell C.J., Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. Hypertension. – 1998. – Vol.32. – P. 293-297.
27. Stamler J., Berkson D.M., Dyer A. et. al. Relationship of multiple variables to blood pressure – Findings from four Chicago epidemiological studies. In: Epidemiology and Control of hypertension (ed. Paul O.), 1975. – 307-352 p.
28. Stamler R., Stamler J., Riedlinger W.F., Algera G., Roberts R.H. Weight and blood pressure: findings in hypertension screening of 1 million Americans. JAMA. – 1978. – Vol.240. – P. 1607-1610.
29. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. European Heart Journal. – 1996. – Vol.17. – P. 354-381.
30. Tuomilehto J., Martin B., Salonen J., Leisure-time physical activity is inversely related to risk factor for coronary heart disease in middle-aged Finnish men. Europ. Heart J. – 1987. – Vol.8. – P. 1047-1061.
31. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in nonhypertensive participants in the Framingham Heart Study: A cohort study // Lancet. – 2001. – Vol.358. – P. 1682-1686.
32. WHO Expert Committee. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. WHO Technical report series no. 854. Geneva: WHO, 1995.

Поступила 14.06.2004 г.
Принята в печать 25.06.2004 г.

**Издательство Витебского государственного
медицинского университета**

Бекиш О.-Я.Л., Бекиш В.Я. **Практикум по биологии для студентов ВУЗов по специальности «Фармация».** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. - 134 с.

Флора Республики Беларусь: медицинское и хозяйственное значение. Том 1 / Под общей ред. В.И. Карповой, Н.С. Гуриной. - Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. - 584 с.

Железняк Н.В., Генералов И.И. **Методические указания по общей микробиологии для студентов заочного отделения фармацевтического факультета.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. - 41 с.