

ВЕГЕТАТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

В основе развития большинства кардиологических заболеваний, являющихся лидирующей причиной инвалидности и смертности во всем мире, лежит дисфункция вегетативной нервной системы. Вегетативная дисрегуляция является основным патогенетическим звеном синдромов ортостатической дисрегуляции, нейроимедиаторных синкопальных состояний. Гиперактивность симпатoadренального отдела вегетативной нервной системы способствует формированию сахарного диабета второго типа, метаболического синдрома и obstructive breathing disorders во время сна, которые тесно ассоциированы с развитием сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: заболевания сердечно-сосудистой системы, вегетативная нервная система, синкопальные состояния, исследования CARDIA, вегетативные расстройства, дефицит витаминов и микроэлементов, витаминно-минеральный комплекс.

T.M. TVOROGOVA, PhD in medicine, I.N. ZAKHAROVA, MD, Prof., I.I. PSENICHNIKOVA

Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

AUTONOMIC DYSFUNCTION AND CARDIOVASCULAR DISEASES IN CHILDREN

Most cardiac diseases, which are the leading cause of death and disability worldwide, come from the dysfunction of the autonomic nervous system. Autonomic dysregulation is the main pathogenic cause of the orthostatic dysregulation syndromes and neurotransmitter syncopal conditions. Overactivity of the sympathoadrenal department of the autonomic nervous system contributes to the development of type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and obstructive breathing disorders during sleep, which are closely associated with the development of cardiovascular diseases.

Keywords: cardiovascular diseases, autonomic nervous system, syncopal conditions, CARDIA studies, autonomic disturbances, vitamin and mineral deficiency, vitamin- mineral complex.

Заболевания сердца и сосудов являются ведущей причиной инвалидности и смертности во всем мире. Детальное понимание факторов риска их развития дает возможность своевременно проводить эффективные профилактические мероприятия и позволяет приблизиться к решению этой важной проблемы здравоохранения.

Многоуровневые взаимоотношения между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы адекватно контролируют деятельность сердечно-сосудистой системы. Нарушение указанных взаимоотношений приводит к их дисбалансу, который является одним из патогенетических механизмов развития и прогрессирования большинства сердечно-сосудистых заболеваний [1]. В большинстве случаев вегетативные расстройства являются обратимой доклинической стадией заболеваний сердечно-сосудистой системы. Известно, что истоки большинства заболеваний сердца и сосудов берут свое начало в детском возрасте [2].

Вегетативная нервная система (ВНС) обеспечивает гемодинамические реакции на ортостаз, направленные на поддержание необходимого сердечного дебита (увеличение ЧСС и повышение сосудистого тонуса) и сохранение адекватного артериального давления (АД). На фоне нарушения вегетативных механизмов ортостатической регуляции возможно развитие ортостатической непереносимости, проявляющейся ортостатической гипотензией и симптомами церебральной гипоперфузии (головокружение, затуманивание зрения, общая слабость и т. д.).

Ортостатическая гипотензия характеризуется снижением систолического АД по меньшей мере на 20 мм рт. ст. или диастолического АД более чем на 10 мм рт. ст. через 3 мин нахождения в вертикальном положении [3].

В настоящее время установлено, что даже субклиническая артериальная гипотензия тесно взаимосвязана с когнитивными нарушениями, расстройствами мотивационной сферы, гиперактивностью с дефицитом внимания, риском развития сахарного диабета и болезни Паркинсона. Неадекватная регуляция АД в ответ на ортостаз ассоциируется с увеличением частоты депрессивных, тревожных и поведенческих расстройств [4].

Другим проявлением нарушения ортостатической регуляции является постуральная ортостатическая тахикардия (ПОТ). При этом у взрослых наблюдается увеличение ЧСС на 30 и более ударов в минуту или более 120 ударов в минуту в течение первых 10 мин нахождения в вертикальном положении [5–8]. Для детей и подростков разработаны другие критерии – в частности, увеличение ЧСС не менее чем на 40 ударов в минуту [8, 9]. Помимо резкого увеличения ЧСС у больных с синдромом постуральной ортостатической тахикардии могут наблюдаться падение АД, гиповолемия, повышение уровня норэпинефрина плазмы [7].

Для большинства пациентов с ортостатической тахикардией характерны жалобы на снижение концентрации внимания, головные боли, усталость, сердцебиения, плохую переносимость физических нагрузок, тошноту, тремор, похолодание и/или боли в конечностях, одышку и боли в грудной клетке [5–8]. Как проявление дисциркуляторных нарушений у больных при переходе в вертикальное поло-

жение на коже ног может появляться красновато-фиолетовый сетчатый рисунок.

Симптомы могут быть выражены незначительно, но в некоторых случаях они настолько серьезны, что ограничивают физическую активность и нарушают когнитивные функции. Исследователи обнаружили, что качество жизни у больных с ПОТ сравнимо с таковым у пациентов, находящихся на диализе при хронической почечной недостаточности [10].

В основе патогенеза описанных симптомов ортостатических нарушений лежат механизмы вегетативной дисрегуляции, выражающиеся ослаблением парасимпатического ответа на активацию барорецепторов, нестабильностью вазомоторного тонуса, снижением чувствительности синоатриального узла к симпатическим стимулам [11, 12]. Ортостатические нарушения и распространенный в развитых странах синдром хронической усталости очень близки по патогенетическим механизмам. Последний характеризуется изнуряющей слабостью, не проходящей в течение 6 и более месяцев и не объясняющейся очевидными причинами [13]. Синдром ассоциируется с четырьмя или более вновь появившимися симптомами, такими как нарушения памяти или концентрации внимания, боли в горле, чувствительность лимфатических узлов, миалгии, артралгии, головные боли.

Вегетативная нервная система (ВНС) обеспечивает гемодинамические реакции на ортостаз, направленные на поддержание необходимого сердечного дебита (увеличение ЧСС и повышение сосудистого тонуса) и сохранение адекватного артериального давления (АД)

Серьезным проявлением вегетативной дисфункции являются нейромедиаторные (рефлекторные) синкопе, которые занимают основное место в структуре синкопальных состояний у детей [14, 15]. В основе патогенеза рефлекторных синкопе лежат транзиторные расстройства кровообращения, вызванные нарушением вегетативной регуляции и приводящие к острой артериальной гипотонии за счет ослабления сосудистого тонуса или вследствие урежения сердечного ритма. Пусковые факторы рефлекторных синкопальных состояний разнообразны. Это может быть эмоциональный стресс или ортостатическая нагрузка (вазовагальные обмороки), резкое прекращение физической нагрузки, обильный прием пищи, кашель, чихание (ситуационные синкопе), механическое раздражение области каротидного синуса (синокаротидные синкопе) [14].

Вегетативная нервная система модулирует электрофизиологическую функцию сердца, принимая участие в генезе нарушений ритма и проводимости. На фоне вегетативного дисбаланса с преобладанием парасимпатического тонуса может наблюдаться дисфункция синусового узла и атриовентрикулярного соединения, которая в детском возрасте является одним из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма [16]. Гиперваготония

усугубляет брадикардию при синдроме слабости синусового узла, осложняет течение блокад органического генеза. Исследование естественного течения вегетативной дисфункции синусового узла и атриовентрикулярного соединения (бинодальной дисфункции) у детей от 3 до 17 лет показало, что в течение 33 мес. у 31,94% (23/72 детей) наблюдалась отрицательная динамика заболевания с последующей трансформацией в органическую патологию (бинодальную болезнь); у 5,6% (4/72) детей потребовалась постоянная электрокардиостимуляция [17].

Проаритмогенные вегетативные влияния сложны и различны в зависимости от характера аритмии. Так, триггером для запуска фибрилляции предсердий является одновременная активация симпатического и парасимпатического отделов ВНС. Симпатическая стимуляция вызывает изменения реполяризации, может запустить жизнеугрожающие аритмии у больных с наследственными аритмогенными синдромами. Исключением являются синдромы Бругада и J-волны, в случае которых активация симпатического отдела ВНС предупреждает развитие аритмических событий [18]. У больных с синдромом удлинённого интервала QT (СУИQT) первого и второго типов адренергическая стимуляция приводит к увеличению продолжительности QT [19]. При третьем типе СУИQT к аналогичным результатам приводит повышение парасимпатического тонуса [20].

К настоящему времени получены убедительные данные о наличии тесной взаимосвязи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическими расстройствами [21, 22], а также нарушениями дыхания во время сна [23, 24].

В рамках популяционного исследования CARDIA, проведенного Национальным институтом болезней сердца, легких и крови и Национальным институтом здоровья США, установлено, что у людей в возрасте от 18 до 30 лет гиперсимпатикотония ассоциируется с нарушением метаболизма глюкозы и обнаруживается за несколько лет до манифестации первых клинических признаков сахарного диабета (СД) 2-го типа [25]. Проспективное исследование, в котором на протяжении 5 лет наблюдали 433 взрослых людей с исходно нормальными весом и параметрами АД, подтвердило, что повышенная активность симпатического отдела ВНС способствует развитию метаболических расстройств [26, 27]. Избыточный симпатический тонус предшествует манифестации инсулинорезистентности, развивающейся в рамках метаболического синдрома, и коррелирует со степенью выраженности таких компонентов метаболического синдрома, как ожирение и артериальная гипертензия [28, 30].

У детей с отягощенным семейным анамнезом по сосудистым заболеваниям зарегистрировано увеличение сосудистой реактивности при вегетативной дисфункции по симпатикотоническому типу за несколько лет до развития артериальной гипертензии. Сказанное позволило сделать вывод о том, что гиперактивность симпатического отдела ВНС является одним из факторов риска развития артериальной гипертензии [31, 32].

На фоне вегетативных нарушений могут наблюдаться расстройства глубины и длительности сна [33]. Существует точка зрения о том, что ухудшение качества сна повышает риск развития СД 2-го типа [34].

У лиц с нарушением вегетативной регуляции по симпатикотоническому типу обнаруживают увеличенный уровень воспалительных маркеров (С-реактивного протеина, интерлейкина-6) [35], в то время как повышение парасимпатического тонуса приводит к достоверному снижению их синтеза [36].

Апноэ во время сна признано одним из значимых факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, в т. ч. и в детском возрасте. Неблагоприятное влияние ночных расстройств дыхания на состояние сердца и сосудов реализуется посредством нарушений со стороны ВНС. При этом дисфункция механизмов вегетативной регуляции мышечного тонуса глоточной стенки и мягкого неба, наблюдающаяся в разные фазы ночного сна, играет существенную роль в патогенезе синдрома обструктивного апноэ сна [37]. Для взрослых и детей, страдающих апноэ и гипопноэ сна, характерен повышенный уровень активности симпатического отдела ВНС [38–40].

Исследование вариабельности сердечного ритма у детей с обструктивным апноэ сна выявило сильную положительную корреляционную связь между выраженностью симпатических влияний на ритм сердца и суммарной продолжительностью эпизодов нестабильного дыхания во сне [41].

Для большинства пациентов с ортостатической тахикардией характерны жалобы на снижение концентрации внимания, головные боли, усталость, сердцебиения, плохую переносимость физических нагрузок, тошноту, тремор, похолодание и/или боли в конечностях, одышку и боли в грудной клетке

Терапия пациентов с дисфункцией ВНС индивидуальна и осуществляется с учетом вегетативного статуса, жалоб и характера нарушений со стороны сердечно-сосудистой и других систем организма. Лечение любой из форм вегетативной дисфункции необходимо начинать с нормализации режима дня, при этом обеспечить чередование умственной и физической нагрузок, продолжительность ночного сна, соответствующую возрастным нормативам.

Детям с синдромами ортостатической дисрегуляции и рефлекторными синкопальными состояниями рекомендован сон с возвышенным положением головного конца кровати (оптимальный угол 15°). Для профилактики транзиторной гипогликемии им необходимо частое дробное питание. Поскольку значимым звеном патогенеза данных состояний является гиповолемия, следует увеличить объем выпиваемой жидкости. В некоторых случаях показаны увеличение потребления поваренной соли, ношение специальных компрессионных чулок, бандажа.

Физическая активность не должна быть ограничена. При наличии выраженной симптоматики выполнение физических упражнений осуществляется в положениях полулежа и лежа при помощи горизонтальных гребных и велотренажеров.

Рекомендации, основанные на высоком уровне доказательности, включают применение так называемых тилт-тренингов, которые представляют собой активное или пассивное пребывание в вертикальном положении с постепенным увеличением продолжительности от 5 до 40 мин в течение 1 мес. [42].

Детей, страдающих рефлекторными синкопе, необходимо обучать распознаванию предвестников обморока и приемам, препятствующим развитию гипотензивных реакций. Последние включают присаживание на корточки, скрещивание ног с одновременным напряжением ягодич, попеременное сжатие резинового кистевого эспандера. Рекомендуется избегать либо смягчать типичные ситуации, провоцирующие обморок (длительное пребывание в непроветренных помещениях, продолжительный ортостаз, резкое прекращение физической нагрузки, запрокидывание головы и т. д.). Поскольку нельзя исключить вероятность появления новых пусковых факторов, больной должен быть информирован об иных возможных триггерах.

Медикаментозная терапия в комплексе с рекомендациями немедикаментозной коррекции назначается пациентам с тяжелыми выраженными проявлениями вегетативной дисфункции либо при неэффективности последних.

Патогенетически обоснованная медикаментозная терапия включает назначение растительных средств тонизирующей либо седативной направленности, энерготропных, антиоксидантных, вегетотропных препаратов, нейрометаболических и вазоактивных средств. При назначении медикаментозной терапии необходимо придерживаться следующих принципов:

- При применении лекарственных препаратов химического происхождения предпочтительна монотерапия. При отсутствии положительной динамики показана смена препарата.
- Комбинированная терапия (двумя и более препаратами) назначается при неэффективности монотерапии или при тяжелых проявлениях вегетативной дисфункции.
- При достижении эффекта медикаментозная терапия может быть отменена, при этом применение немедикаментозных вариантов лечения должно быть продолжено.

С учетом того, что среди возможных причин вегетативных расстройств, протекающих с вышеописанной симптоматикой, указывается дефицит витаминов и микроэлементов [43], в терапию должны быть включены поливитаминно-минеральные комплексы.

Витамины группы В обладают доказанной эффективностью в лечении вегетативных расстройств. Тиамин (В₁) улучшает проведение импульса по нервным волокнам, оказывает влияние на процессы нейрорегенерации, а также участвует в энергообеспечении нервных клеток.

Рибофлавин (B_2) в составе ферментов-флавопротеинов, дегидрогеназ и оксидаз принимает участие в окислительно-восстановительных процессах, способствует восприимчивости цвета зрительным анализатором, в т. ч. адаптации к темноте.

Ниацин (B_3 , PP) оказывает антигипоксическое, антиоксидантное и антиагрегантное действие, участвует в реакциях энергетического метаболизма.

Пантотеновая кислота (B_5) играет важную роль в белковом, липидном, углеводном обмене, метаболизме холестерина, синтезе ряда гормонов, гемоглобина, способствует процессу абсорбции аминокислот и углеводов в кишечнике.

Биотин (B_7) обеспечивает синтез энергетических субстратов, питающих нервную ткань, особенно значим для сохранения и поддержания функций и внешнего вида кожи, волос и слизистых.

Пиридоксин (B_6) является предшественником нейротрансмиттеров – глутамата и ГАМК, непосредственно реализует биологические эффекты допамина, поддерживает синтез транспортных белков. Пиридоксин и его кофакторы предотвращают цитотоксичность, вызванную оксидативным стрессом и перекисным окислением липидов [44].

Кобаламин (B_{12}) принимает участие в миелинизации нервных волокон, защищает нейроны от дегенерации, способствует росту и делению быстропролиферирующих тканей (костный мозг, эпителий кишечника).

Кальция пангамат (B_{15}) – активный донатор метильных групп, без которых невозможен синтез холина, адреналина, метионина, стероидных гормонов. Обладает выраженными липотропными свойствами, стимулирующими мобилизацию жира из печени и его окисление, также способствует увеличению содержания креатинфосфата и улучшению сократительной функции поперечно-полосатой мускулатуры и миокарда.

Фолиевая кислота (B_9) контролирует нейронную пролиферацию, замедляет апоптоз, участвует в биосинтезе ДНК и играет важную роль в синтезе отдельных аминокислот.

В отношении витаминов группы В существует понятие «функционально связанные витамины». Известно, что недостаточность одного из витаминов группы В приводит к снижению активности другого витамина этой группы. Так, дефицит B_2 снижает активность витаминов B_6 , PP; дефицит фолиевой кислоты ослабляет эффекты B_{12} и т. д. В большинстве случаев витамины группы В взаимно усиливают оказываемые ими биологические и физиологические эффекты, поэтому их совместный прием приводит к позитивному действию, которого невозможно достичь, применяя необходимый витамин в отдельности от других.

Ретинол (А), обладая выраженным мембраностабилизирующим действием, защищает мембраны клеток мозга, в т. ч. уязвимые нейроны вегетативных центров от воздействия свободных радикалов.

Токоферол (Е) относится к мощным естественным антиоксидантам, т. к. связывает свободные радикалы, предотвращая повреждения клеток, в т. ч. нейронов мозга.

Играет важную роль в функционировании нервной ткани, модулирует морфофункциональное состояние нейроэндокринных центров гипоталамуса, может модулировать чувствительность клеток в условиях нейровегетативной дисфункции. Периодическое применение токоферола способствует уменьшению влияния ЦНС и ВНС на сердечный ритм при стрессовых ситуациях [45].

Кальциферолы (D) обладают антигипертензивным и антиагрегантным эффектами, улучшают когнитивные функции, снижают риск метаболических расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний [46].

Магний регулирует возбудимость клетки, обладает мембраностабилизирующим действием, подавляет выделение катехоламинов и участвует в процессе их деградации, способен частично блокировать адренорецепторы. В качестве кофактора магний принимает участие во многих ферментативных процессах, в частности в гликолизе, синтезе и распаде нуклеиновых кислот, синтезе белков, жирных кислот и липидов. Находясь в комплексах с АТФ, ионы магния обеспечивают высвобождение энергии через активность магнийзависимых ферментов. Это особенно важно для таких энергоемких органов, как сердце, головной мозг, почки.

От кальция зависят энергетический потенциал клеток, проницаемость биологических мембран, клеточная трансдукция, а также активность многих ферментов. Ионы кальция обеспечивают процессы возбуждения и сокращения мышц, регулируют секрецию ряда гормонов, проницаемость сосудов, участвуют в поддержании кислотно-щелочного равновесия, в формировании когнитивных функций.

Современный фармацевтический рынок характеризуется неуклонным ростом ассортимента витаминно-минеральных комплексов (ВМК). Это существенно увеличивает возможность выбора ВМК и их различных лекарственных форм. Необходимо отдавать предпочтение препаратам, сбалансированным по составу и адаптированным к возрасту детей с учетом рекомендованных норм потребления и в соответствии с государственным нормативным документом. Следует отметить, что в лечебных целях, а также для восстановления витаминного статуса организма витаминные комплексы и ВМК следует назначать в повышенных дозах (100–200% от рекомендуемой нормы потребления) продолжительностью 3–4 нед. После достижения оптимального уровня микронутриентов для поддержания адекватной обеспеченности организма витаминами, минералами и микроэлементами необходим переход на длительный прием ВМК в более низких дозах (30–50% от рекомендуемой нормы потребления).

В практической работе хорошо зарекомендовала себя линия витаминных и витаминно-минеральных комплексов Пиковит. Безопасность и эффективность препаратов доказана в ходе клинических наблюдений, они рекомендованы к применению ведущими специалистами Союза педиатров России.

Все препараты Пиковит выпускаются в приемлемой для детей лекарственной форме, что обеспечивает

удобство применения и высокий уровень комплаентности. В состав линии Пиковит включены эффективно усваиваемые формы витаминных комплексов и ВМК.

Линия представлена в виде трех лекарственных форм:

- сироп для приема внутрь;
- таблетки жевательные;
- таблетки, покрытые оболочкой.

Особого внимания заслуживают жевательные таблетки, которые содержат 11 витаминов и 8 макро- и микро-

элементов. Жевательные таблетки не содержат красителей и консервантов, искусственных подсластителей и ароматизаторов, могут назначаться с 3-летнего возраста.

С учетом значимости дефицита микронутриентов в формировании нейровегетативных нарушений длительного, практически постоянного приема ВМК должен быть неотъемлемым компонентом терапии вегетативной дисфункции у детей, протекающей с кардиоваскулярными изменениями.



ЛИТЕРАТУРА

1. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International journal of cardiology*, 2010, 141(2): 122-131.
2. Школьников М.А. Детская кардиология в России на рубеже столетий. *Вестник аритмологии*, 2000, 18: 15-19.
3. Gilman S et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Journal of the neurological sciences*, 1999, 163(1): 94-98.
4. Perlmutter LC et al. A review of the etiology, associated comorbidities, and treatment of orthostatic hypotension. *American journal of therapeutics*, 2013, 20(3): 279-291.
5. Grubb BP. Postural tachycardia syndrome. *Circulation*, 2008, 117(21): 2814-2817.
6. National Institute of Health, Neurological Institute of Neurological Disorders and Stroke, Postural Tachycardia Syndrome Information Page.
7. Raj SR. The postural tachycardia syndrome (POTS): pathophysiology, diagnosis & management. *Indian pacing and electrophysiology journal*, 2006, 6(2): 84.
8. Freeman R et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clinical Autonomic Research*, 2011, 21(2): 69-72.
9. Singer W et al. Postural tachycardia in children and adolescents: what is abnormal? *The Journal of pediatrics*, 2012, 160(2): 222-226.
10. Bagai K et al. Estimation of sleep disturbances using wrist actigraphy in patients with postural tachycardia syndrome. *Autonomic Neuroscience*, 2013, 177(2): 260-265.
11. Pagani M, Lucini D. Chronic fatigue syndrome: a hypothesis focusing on the autonomic nervous system. *Clinical science*, 1999, 96(1): 117-125.
12. Stewart JM. Autonomic nervous system dysfunction in adolescents with postural orthostatic tachycardia syndrome and chronic fatigue syndrome is characterized by attenuated vagal baroreflex and potentiated sympathetic vasomotion. *Pediatric Research*, 2000, 48(2): 218-226.
13. Wessely S. Chronic fatigue: symptom and syndrome. *Annals of Internal Medicine*, 2001, 134(9_Part_2): 838-843.
14. Moya A et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *European heart journal*, 2009, 30(21): 2631-2671.
15. Kanjwal K, Calkins H. Syncope in children and adolescents. *Cardiology clinics*, 2015, 33(3): 397-409.
16. Чирейкин Л.В. и др. Чреспищеводная электрокардиография и электрокардиостимуляция. СПб.: Инкарт, 1999.
17. Васичкина Е.С. и др. Вегетативная бинодальная дисфункция у детей. Особенности естественного течения. *Казанский медицинский журнал*, 2015, 96(4): 609-615.
18. Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circulation research*, 2014, 114(6): 1004-1021.
19. Noda T et al. Gene-specific response of dynamic ventricular repolarization to sympathetic stimulation in LQT1, LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *European Heart Journal*, 2002, 23(12): 975-983.
20. Antzelevitch C. Sympathetic modulation of the long QT syndrome. *European heart journal*, 2002, 23(16): 1246-1252.
21. DECODE Study Group et al. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. *Diabetologia*, 2004, 47(12): 2118-2128.
22. Coleman RL et al. Framingham, SCORE, and DECODE risk equations do not provide reliable cardiovascular risk estimates in type 2 diabetes. *Diabetes care*, 2007, 30(5): 1292-1293.
23. Benjamin JA, Lewis KE. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Postgraduate Medical Journal*, 2008, 84(487): 15-22.
24. Hansel B, Cohen-Aubart F, Dourmap C, Giral P, Bruckert E, Girerd X. Prevalence of sleep apnea in men with metabolic syndrome and controlled hypertension. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.*, 2007, 100(8): 637-641.
25. Carnethon MR, Jacobs DR Jr, Sidney S, Liu K. Influence of autonomic nervous system dysfunction on the development of type 2 diabetes: the CARDIA study. *Diabetes Care*, 2003, 26: 3035-3041.
26. Masuo K et al. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension*, 2003, 42(4): 474-480.
27. Paolisso G et al. Plasma leptin concentrations and cardiac autonomic nervous system in healthy subjects with different body weights. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000, 85(5): 1810-1814.
28. Chang CJ, Yang YC, Lu FH, Lin TS, Chen JJ, Yeh TL et al. Altered cardiac autonomic function may precede insulin resistance in metabolic syndrome. *Am J Med*, 2010, 123: 432-438.
29. Ziegler D et al. Selective contribution of diabetes and other cardiovascular risk factors to cardiac autonomic dysfunction in the general population. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, 2006, 114(04): 153-159.
30. Licht CMM et al. Increased sympathetic and decreased parasympathetic activity rather than changes in hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity is associated with metabolic abnormalities. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010, 95(5): 2458-2466.
31. kumar Endukuru C, Maruthy KN, Singh SB. An evidence based study of autonomic dysfunction in children with a family history of hypertension. 2015.
32. Maver J, Štruel M, Accetto R. Autonomic nervous system and microvascular alterations in normotensives with a family history of hypertension. *Blood pressure*, 2004, 13(2): 95-100.
33. El-Sheikh M, Erath SA, Bagley EJ. Parasympathetic nervous system activity and children's sleep. *Journal of sleep research*, 2013, 22(3): 282-288.
34. Tuomilehto H et al. Sleep duration is associated with an increased risk for the prevalence of type 2 diabetes in middle-aged women - The FIN-D2D survey. *Sleep medicine*, 2008, 9(3): 221-227.
35. Lampert R et al. Decreased heart rate variability is associated with higher levels of inflammation in middle-aged men. *American heart journal*, 2008, 156(4): 759.
36. Borovikova LV et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*, 2000, 405(6785): 458-462.
37. Reynolds EB, Seda G, Ware JC, Vinik AI, Risk MR, Fishback NF. Autonomic function in sleep apnea patients: increased heart rate variability except during REM sleep in obese patients. *Sleep Breath*, 2007, 11: 53-60.
38. Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta physiologica Scandinavica*, 2003, 177(3): 385-390.
39. Aytemir K et al. Increased myocardial vulnerability and autonomic nervous system imbalance in obstructive sleep apnea syndrome. *Respiratory medicine*, 2007, 101(6): 1277-1282.
40. Marin JM et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *The Lancet*, 2005, 365(9464): 1046-1053.
41. Walter LM et al. Autonomic dysfunction in children with sleep disordered breathing. *Sleep and Breathing*, 2013, 17(2): 605-613.
42. Mills PB et al. Nonpharmacologic management of orthostatic hypotension: a systematic review. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 2015, 96(2): 366-375.
43. Antiel RM et al. Iron insufficiency and hypovitaminosis D in adolescents with chronic fatigue and orthostatic intolerance. *Southern medical journal*, 2011, 104(8): 609-611.
44. Mehta R, Shangari N, O'Brien PJ. Preventing cell death induced by carbonyl stress, oxidative stress or mitochondrial toxins with vitamin B anti-AGE agents. *Molecular nutrition & food research*, 2008, 52(3): 379-385.
45. Курьянова Е.В. Особенности экстракардиальной регуляции сердца белых крыс в условиях формирования дефицита симпатических нервных влияний, введения а-токоферола, физической тренировки и их сочетания: дис. Физико-математические науки. Астрахань: [Астрах. гос. ун-т], 2003.
46. Спиричев В.Б., Громова О.А. Витамин D и его синергисты. *Земский врач*, 2012, 2.