

В.В. Долгих, Л.В. Рычкова, О.В. Бугун, И.В. Бугун

ФОРМИРОВАНИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ В ПРОЦЕССЕ ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ

НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)

Проведено исследование закономерностей и механизмов формирования эссенциальной артериальной гипертензии у детей на этапах онтогенетического развития.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дети, подростки

FORMING OF HYPERPIESIS IN CHILDREN OF IRKUTSK REGION IN THE PROCESS OF ONTOGENETIC DEVELOPMENT

V.V. Dolgikh, L.V. Rychkova, O.V. Bugun, I.V. Bugun

SC ME ESSC SB RAMS, Irkutsk

Research of mechanism of development and forming of arterial hypertension is conducted in children on the stages of ontogenetic development.

Key words: arterial hypertension, children, teenagers

Артериальная гипертензия (АГ) является немалым фактором риска сердечно-сосудистой смертности и остается одним из самых распространенных заболеваний [1, 10, 14]. Истоки гипертонической болезни нужно искать в детском и подростковом возрасте, когда происходит формирование нейрогенных и гуморальных механизмов регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. Эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ) в этом возрастном периоде, по сути, является болезнью регуляции [4, 7, 13]. Происходит нарушение активности и взаимодействия между нейрогуморальными системами регуляции артериального давления (АД), а также развивающимися по мере прогрессирования гипертензии структурными изменениями сосудов, мембранными и другими нарушениями их клеток, с одной стороны, и ростом АД с другой.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для обследования детей применялись следующие методы: клиничко-анамнестический, клиничко-генеалогический, а также ряд инструментальных методов диагностики: электрокардиография (ЭКГ), кардиоинтервалография (КИГ), поликардиография (ПКГ), активная клиноортостатическая проба (КОП), математический анализ ритма (МАР), проба с дозированной физической нагрузкой — велоэргометрия (ВЭМ), медикаментозные пробы с регистрацией ЭКГ, одномерная и двухмерная эхокардиография с количественной и качественной эхометрической оценкой микроаномалий развития сердечно-сосудистой системы, доплеркардиография (ДКГ), доплервазография (ДВГ), рентгенографическое исследование органов грудной клетки, кистей, черепа.

Оценка объективного клинического статуса детей проводилась с применением методов физикаль-

ного обследования. По общепринятой методике производилось измерение основных антропометрических показателей индивидуума, выполнялась оценка физического развития и биологического возраста, а также данных уровня АД. Полученные результаты физического развития интерпретировались в соответствии с региональными нормативами, построенными по перцентильному методу.

Измерение уровня АД проводилось в отдельном помещении при комфортной комнатной температуре в первой половине дня, не ранее чем через 1 час после уроков физкультуры или контрольных работ, после 5–10-минутного предварительного отдыха в положении сидя, по методу Н.С. Короткова с использованием аппаратов «Kenz-501» (Япония), «Kit-UA-100», оснащенных съемными манжетами, соответствующими возрасту и физическому развитию обследуемого ребенка.

Уровень АД измерялся на правой руке ребенка (при асимметрии пальпаторно определяемой пульсовой волны — на правой и левой руках). Манжету накладывали на середину обнаженного плеча, при этом нижний край ее располагался на 2 см выше внутренней складки локтевого сгиба. Рука обследуемого ребенка была удобно расположена на столе и повернута ладонью вверх. Первая фаза появления звуков Короткова фиксировалось как систолическое артериальное давление (САД), полное исчезновение звуков Короткова — как диастолическое артериальное давление (ДАД).

Учитывая, что часть детей имела дисгармоничное физическое развитие (дефицит или избыток массы тела), при применении стандартной манжеты, соответствующей возрасту, нами использовалась поправка (в мм рт.ст.), зависящая от физического развития ребенка.

Измерение уровня АД производилось трехкратно, для дальнейшей обработки выбиралось наи-

меньшее значение как величины систолического, так и диастолического давления. Полученные показатели сравнивались с нормативами АД в зависимости от возраста и пола, согласно оценочным таблицам коридоров перцентильного распределения.

Электрокардиографические исследования выполнялись на аппаратах FCP-4101U Fukuda Denshi (Япония), 6НЕК4 RFT (ГДР), Cardiotest (ГДР), Cardiofax (Япония). Проба с дозированной физической нагрузкой осуществлялась на велоэргометре «Cateye ergociser EC 3500» по методике PWC 170.

Исследование функционирования вегетативной нервной системы (ВНС) проводилось на основании применения комплекса функциональных методов исследования: оценки исходного вегетативного тонуса (ИВТ), а также результатов, полученных в ходе выполнения КОП, КИГ.

Ультразвуковое исследование сердца и магистральных сосудов осуществлялось в одномерном (М-модальный режим) и двухмерном (В-модальный) режимах, с обязательным измерением основных четырнадцати и двадцати двух эхометрических параметров соответственно, а также качественная и количественная оценка морфофункциональных нарушений сердечно-сосудистой системы (ССС) и одновременной регистрацией и изучением скоростных параметров внутрисердечных кровотоков, отражающих типы наполнения и типы выброса, и характеризующих состояние соответственно релаксационной и сократительной функции миокарда. Исследование выполнялось на аппарате Sim-5000 OTE Biomedica (Италия).

Доплерографическое исследование позволило провести диагностику поражения сосудистого русла вертебро-базиллярного бассейна путем определения пиковой скорости кровотока по сонным (общим и внутренним) вертебральным артериям, а также нахождению пульсового индекса.

Математическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере IBM PC/XT 8086, IBM PC/AT 486DX-2 как методами вариационной статистики, так и с использованием пакета прикладных программ «Statgraf». Метод вариационной статистики с вычислением математического ожидания (М-средней), ошибки средней (m), достоверности различий средних величин по *p*-критерию Стьюдента. Корреляционный анализ количественных показателей проводился методом парных корреляций с определением коэффициента корреляции (*r*) и достоверности существующей корреляционной связи.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего нами было обследовано 1235 детей, имеющих различный уровень АД, в возрасте от 3 до 16 лет включительно.

В первую группу было отнесено 949 практически здоровых детей. Данная группа была использована для контроля и разработки перцентильного распределения регионарных нормативов уровня АД в

зависимости от возраста и пола. Во вторую группу были включены 249 детей, имеющих повышение уровня систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в пределах 75–95 перцентильных коридоров (лабильная артериальная гипертензия (ЛАГ)). Средний возраст группы детей с ЛАГ — 13,68 ± 0,34 года, средний рост — 162,36 ± 2,34 см, масса тела — 48,60 ± 1,87 кг, уровень САД — 128,60 ± 1,30, уровень ДАД — 75,44 ± 1,56 мм рт. ст., что по уровню САД соответствует 90 перцентилю, а по уровню ДАД превышает 75 перцентиль нормативных коридоров распределения. Третью группу составили 37 детей со стойким повышением как систолического, так и диастолического компонентов АД, превышающих уровень 95 перцентильного коридора (стабильная артериальная гипертензия (САГ)). Средний возраст детей с САГ составил 13,21 ± 0,42 лет, рост 160,18 ± 3,11 см, вес 55,56 ± 2,59 кг, средний уровень САД — 144,56 ± 2,27 мм рт. ст., ДАД — 81,62 ± 2,41 мм рт. ст.

Распределение по возрасту и полу в зависимости от группы проведено согласно возрастной периодизации, разработанной И.А. Аршавским, Ю.Е. Вельтищевым. Имеет место практически равномерное распределение детей по полу в I группе, некоторое преобладание девочек над мальчиками во II, и в III — недостоверное преобладание мальчиков над девочками.

У детей с повышенным, в сравнении с перцентильными нормативными коридорами, уровнем АД, определяется: наследственная отягощенность по гипертонической болезни, наличие среднего и высокого уровня внешних и внутренних малых аномалий развития, морфо-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы. Дети с наличием лабильной или стабильной первичной АГ имеют характерные клинико-anamnestические особенности и изменения, выявленные при проведении функциональных методов исследования.

Так, по данным анамнестического обследования детей с различной степенью повышения уровня АД выявлен ряд особенностей. Неблагоприятное течение беременности: выявлено в 214 (22,6 %) случаях у матерей детей с нормальным уровнем АД, в 49 (28,4 %) случаях при лабильной АГ и у 12 матерей (32,7 %) детей со стабильной АГ, что статистически достоверно отличается от первой и второй группы ($p_{I-II}, p_{I-III} < 0,05$ соответственно). Отклонения от физиологического течения перинатального периода имели место у 159 (16,8 %) детей с нормальным уровнем АД, у 64 (25,9 %) детей с лабильной АГ и у 10 (27,8 %) детей со стабильной АГ ($p_{I-II}, p_{I-III} < 0,05$ соответственно). Итак, имеется достоверное преобладание патологического течения беременности у матерей, а также различные отклонения от нормы в перинатальном периоде у детей со стабильной АГ в сравнении с аналогичными показателями первых двух групп, хотя патологическое течение перинатального периода встречается практически с одинаковой частотой во II и III группах. Общее количество часто болею-

щих детей составило 354 (37,4 %) ребенка в контрольной группе, 122 (48,9 %) ребенка с лабильной АГ, у 21 обследованного (59,1 %) среди детей со стабильной АГ ($p_{I-II}, p_{I-III} < 0,02$ соответственно). На момент осмотра признаки хронического тонзиллита различной степени выявлены у 544 (57,4 %) детей из группы с нормальным уровнем АД, у 122 (48,9 %) детей с лабильной АГ, и у 33 (0,1 %) детей со стабильной АГ. Имеет место превалирование (в процентном соотношении) наличия клинических признаков хронического тонзиллита у детей с повышением уровня АД более 95 перцентили, что возможно играет роль в плане повышения реактивности альфа-адренергических структур сосудистой стенки, и, вследствие этого повышения ОПСС и формирование АГ.

При внешнем осмотре диагностирован следующий уровень внешних микроаномалий развития (МАР), а именно: у детей с нормальным уровнем АД — 38,0 %, у детей с повышением уровня АД в пределах 75–95 перцентили — 59,1 %, у детей со стабильной АГ — 62,2 %. Таким образом, у детей довольно часто встречаются различные соединительнотканые микроаномалии, у детей со стабильной АГ имеет место более высокий их уровень.

В ходе проведения генеалогического обследования всех 37 семей, дети из которых имеют стабильное повышение уровня АД более 95 перцентили в сравнении с нормативными коридорами, было выявлено наличие наследственной отягощенности по АГ в 82,4 % случаев. Очевидно, что если имеют место условия возникновения АГ у детей с наследственной отягощенностью, отмечается более раннее формирование данной патологии и менее благоприятный прогноз.

Анализ полученных данных комплексной оценки состояния ВНС свидетельствует о том, что у детей как с лабильной АГ, так и со стабильной формой ЭАГ имеет место нарушение вегетативной реактивности с тенденцией к преобладанию гиперсимпатикотонического варианта, соответственно — 13,6 % и 35,0 %, что может указывать на наличие вегетативной дисфункции, которая играет роль в становлении адаптационно-регуляторных механизмов регуляции вегетативного гомеостазиса. В то же время у детей с повышением уровня АД более 95 перцентили отмечается также наличие гипердиастолического варианта реактивности ВНС — 16,4 % обследованных детей. Итак, вероятно, имеет место высокая фоновая активация с симпатической направленностью вегетативных сдвигов, то есть активация эрготропных механизмов, что может являться следствием нарушений на уровне надсегментарных вегетативных аппаратов. Возможно, имеет место повышение тонуса обоих отделов ВНС с преобладанием симпатической активности в комбинации со сниженной активностью парасимпатического отдела, что обуславливает явления гипердинамики у больных с АГ.

Нами была проведена комплексная оценка одного из важнейших факторов реактивности организма — биологического возраста детям с повы-

шением уровня АД. Итак, дети со стабильной АГ имеют в 48,6 % случаев высокое и выше среднего физическое развитие, в то время как среди детей с лабильной АГ — 27,0 %: соответственно — 35,1 % (4,2 % — II группа) и 13,5 % (22,8 % — II группа); в 40,5 % случаев был констатирован макросоматотип (15,54 % — II группа); в 62,1 % случаев — дисгармоничное и резко дисгармоничное развитие, показатель данного параметра у детей с лабильной АГ составляет 50,2 %, соответственно — 45,9 % (40,8 % — II группа) и 16,2 % (9,4 % — II группа). Учитывая данные определения биологического возраста, полученные с использованием ряда методик, можно сказать, что дети, имеющие повышение уровня АД более 95 перцентили, в 37,8 % случаев средние и старшие школьники (18,4 % — II группа), и в 16,2 % случаев дети разного возраста (8,6 % — II группа), проходившие обследование в стационарных условиях, в последнем случае определялся костный возраст, имеют опережение биологического развития в сравнении с паспортными данными. Можно предположить, что становление уровня АД, превышающего нормативные показатели, связано с ускоренным биологическим развитием. Причем, сравнивая данные, полученные в ходе исследования двух групп, приходится признать, что в процентном выражении ускоренное биологическое развитие превалирует у детей со стабильной АГ.

Всем детям, имеющим повышение уровня АД более 95 перцентили, проведено изучение гормонального профиля. Было определено по соответствующей методике содержание в сыворотке крови этих детей ренина, альдостерона, кортизола. У 80 % детей отмечается сниженная активность ренина, у 20 % повышенное содержание альдостерона, у 10 % повышенное содержание кортизола в сыворотке крови, в сравнении с возрастными нормативными показателями.

В ходе выполнения функционального обследования выявлен ряд особенностей. По данным ЭКГ наличие различного плана изменений отмечается у 62,4 % детей с нормальным уровнем АД, у 75,9 % детей с ЛАГ, у 91,0 % детей с САГ. Среди выявленных электрокардиографических феноменов у детей с повышенным уровнем АД превалирует синусовая тахикардия, имеющая стойкий характер, изменение процесса реполяризации в виде незначительного уплощения зубца Т и смещения интервала ST не более 1 мм; а также признаки «заинтересованности» миокарда левого желудочка в виде его гиперфункции или гипертрофии. Поликардиографическое исследование показало, что у детей с нормальным уровнем АД имеет место 8,4 % изменений, у детей с лабильной АГ — 26,0 %; у детей со стабильной АГ — 70,5 %, причем доминирует в данном случае синдром высокого диастолического давления (33,3 %), что является характерным для лиц с повышенным уровнем АД. Фонокардиографические изменения также преобладают у детей со стабильной АГ и составляют 78,6 %, в то время как у детей с лабильной АГ — 41,4 %, в контрольной

группе — 36,3 %. Наиболее частой характеристикой, отмечаемой у детей со стабильной АГ, является функциональный систолический шум (38,0 %). При проведении ультразвукового исследования ССС констатированы следующие результаты. Эхокардиографические изменения выявлены у 58,6 % детей с нормальным уровнем АД, в 73,8 % случаев у детей с лабильной АГ и у 83,9 % человек III группы. При проведении доплерсонографии различного плана изменения диагностированы у 29,4 % детей, имеющих нормативные показатели АД, у 64,7 % человек с наличием лабильной АГ и у 81,9 % детей со стабильной АГ, доминирует гипокинетический тип кровообращения, асимметрия кровотока преимущественно вегетативного генеза.

Результаты, характеризующие морфофункциональные изменения ССС у детей с САГ, позволяют сделать вывод о том, что так же, как и у детей с ЛАГ, они обусловлены вегетативной дисфункцией с симпатической направленностью, выраженной в большей степени, и, следовательно, обуславливающие более значительный срыв адаптации механизмов регуляции вегетативного гомеостаза.

Осмотр глазного дна детей с лабильной и стабильной АГ позволил выявить те или иные изменения: сужение артериол в сочетании с расширением венул соответственно у 8,4 и 33,3 % детей; только расширение венул у 8,4 и 23,8 %; сужение артериол у 16,8 % детей с лабильной АГ и у 13,2 % со стабильной АГ, кроме того, у одного ребенка, имеющего уровень АД более 95 перцентили, была диагностирована начальная ангиопатия сосудов сетчатки I степени. Сужение артериол в сочетании с расширением венул, а также ангиопатия сосудов сетчатки является довольно характерным признаком наличия повышенного уровня АД, в то время как сужение артериол, так же, как и изолированное расширение венул, носит транзиторный характер.

Эпидемиологическое исследование распространенности АГ в детской популяции Иркутской области позволяет сделать ряд следующих выводов: повышение САД наблюдалось в 23,5 % случаев, повышение ДАД имело место у 11,2 % детей; истинная АГ достигает пика распространенности к 12–13-летнему возрасту и определяется у каждого восьмого обследуемого ребенка; наиболее неблагоприятными возрастными периодами для АГ необходимо считать 7–9 лет и 14–17 лет, что совпадает с критическими периодами онтогенетического развития детского организма; в половом аспекте выявлено резкое преобладание мальчиков — 73,4 %, которые имеют более высокий уровень АГ и более ранний дебют. Нервно-психическое перенапряжение является одним из важнейших факторов риска, способствующих развитию первичной АГ, в то время как экологическая обстановка, в частности, степень загрязнения окружающей среды, вероятно, не имеет прямой и очевидной корреляции с уровнем распространенности первичной АГ у детей и подростков Иркутской области.

Статистический анализ данных показал наличие большого числа достоверных положительных корреляционных связей.

Так, уровень САД имеет положительную достоверную связь с толщиной задней стенки левого желудочка в диастолу ($r = 0,42 \pm 0,13, p < 0,002$), с толщиной задней стенки левого желудочка в систолу ($r = 0,42 \pm 0,13, p < 0,002$), с экскурсией задней стенки левого желудочка ($r = 0,39 \pm 0,14, p < 0,01$), с толщиной межжелудочковой перегородки в диастолу ($r = 0,52 \pm 0,12, p < 0,02$), с толщиной межжелудочковой перегородки в систолу ($r = 0,47 \pm 0,12, p < 0,001$), с ЕТ ($r = 0,47 \pm 0,12, p < 0,001$), с уровнем физического развития ($r = 0,30 \pm 0,15, p < 0,05$), в то время как уровень ДАД достоверно коррелирует только с толщиной задней стенки миокарда левого желудочка в систолу.

Сравнивая уровень корреляционной связи, выявленной при проведении статистического анализа результатов клинико-функционального обследования детей с лабильной и стабильной АГ, мы пришли к выводу о том, что уровень АД, превышающий 95 перцентиль коридоров нормативного распределения достоверно коррелирует с более широким спектром измененных показателей функционального состояния организма, нежели уровень АД, соответствующий 75–95 перцентилем нормативного распределения, что, вероятно, обусловлено более «глубокой» дизадаптацией целого ряда систем организма, вовлеченных в регуляцию АД и вступающих в сложные взаимоотношения друг с другом — периферической и центральной адренергической, гормональной, прессорной и депрессорной, сердечно-сосудистой.

Анализ приведенных выше данных позволил сформулировать представление о наличии «гипертонической конституции», являющейся основой для развития гипертонической болезни у детей уже на ранних этапах формирования АГ.

Высокий уровень распространенности повышенного АД у детского населения Иркутской области, а также представленные результаты, полученные в ходе исследования, определяют необходимость проведения дальнейших исследований данного патологического процесса.

ВЫВОДЫ

1. Артериальная гипертензия у детей г. Иркутска наиболее часто встречается у мальчиков старшего школьного возраста и в высокой степени зависит от уровня психоэмоциональной нагрузки. Повышение уровня артериального давления по систолическому компоненту выявлено у 23,5 % детей, по диастолическому — у 11,2 %.

2. При стабильной артериальной гипертензии у большинства детей (80 %) диагностирована ренинопривная форма, сочетающаяся у больных, имеющих высокий уровень психоэмоциональной нагрузки, с повышением концентрации кортизола.

Повышение уровня альдостерона выявлено у 20 % детей с артериальной гипертензией.

3. Важной закономерностью формирования артериальной гипертензии на этапах онтогенеза является увеличение числа детей с повышенным уровнем АД в дошкольном возрасте, которое достигает пика к началу младшего школьного возраста с последующим уменьшением к концу данного возрастного периода и последующим постепенным повышением числа детей с высоким уровнем АД в старшем школьном возрасте.

4. Биологический возраст у детей со стабильной артериальной гипертензией опережает паспортный на один-полтора года, отражая дизадаптационные процессы в организме ребенка.

5. Наследственно детерминированная соединительнотканная дисплазия встречается у каждого четвертого-пятого ребенка с повышенным уровнем АД, а у 7,2–8,1 % детей проявляется в виде дизрафического статуса.

6. Морфофункциональные изменения ССС у детей с артериальной гипертензией проявляются гиперфункцией и гипертрофией миокарда левого желудочка, нарушением его систолической и/или диастолической функции, гиперкинетическим (преимущественно у мальчиков) или гипокинетическим типом кровообращения, высоким процентом микроаномалий развития клапанного аппарата сердца.

7. Для детей с повышенным уровнем АД характерно изменение реактивности вегетативной нервной системы, проявляющееся выраженной симпатической направленностью вегетативных сдвигов в виде гиперсимпатикотонического или гипердиастолического вариантов, сочетающегося со сниженной активностью парасимпатического отдела.

8. Выявленные закономерности и механизмы развития артериальной гипертензии на этапах онтогенеза позволили сформулировать патогенетически обоснованное представление о «гипертонической конституции» у детей, являющейся основой развития гипертонической болезни у взрослых.

В 2001 году работа была отмечена премией Губернатора Иркутской области по науке и технике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алмазов В.А. Эссенциальная гипертензия: спорные вопросы патогенеза / В.А. Алмазов, Е.В. Шляхто // Медицина и экология. — 1991. — № 1. — С. 15–17.

2. Белозеров Ю.М. Малые аномалии развития сердца у детей: Методические рекомендации / Ю.М. Белозеров, В.В. Долгих. — М., 1993. — 47 с.

3. Беневоленская Л.И. Клинико-генетические аспекты ревматических болезней / Л.И. Беневоленская, В.А. Мякоткин, М. Ондрашик. — М., Медицина, 1989. — 224 с.

4. Браунвальд Е. Болезни сердечно-сосудистой системы. Т. 5 / Под ред. Е. Браунвальда, К.Дж. Иссельбахера. — М.: Медицина, 1995. — С. 384–389.

5. Вейн А.М. Вегетососудистая дистония / А.М. Вейн, А.Д. Соловьев, О.А. Колосова. — М.: Медицина, 1981. — 318 с.

6. Вокруглицкий Л. Неинвазивная оценка функционального состояния левого желудочка сердца при гипертонической болезни / Л. Вокруглицкий, И. Яндик // Кардиология. — 1988. — Т. 28. — № 12. — С. 41–44.

7. Меерсон Ф.З. Основы адаптационной защиты сердца / Ф.З. Меерсон. — М.: Медицина, 1992. — 385 с.

8. Фукс А.Р. Ультразвуковая диагностика заболеваний сердца в клинике: Методические рекомендации / ГИДУВ. — Иркутск, 1996. — 15 с.

9. Чеботарев Д.Ф. Биологический возраст / Д.Ф. Чеботарев. — Киев, 1984. — С. 49–68.

10. Шулутко Б.И. Артериальная гипертензия / Б.И. Шулутко, Ю.Л. Перов. — СПб., 1993. — 124 с.

11. High — density lipoprotein subfractions as markers of early atherosclerosis / V. Atger, P. Giral, A. Simon et al. // Am. J. Cardiol. — 1995. — Vol. 75. — P. 127–131.

12. Badenhop R.F. Angiotensin — converting enzyme genotype in children and coronary events in their grand parents / R.F. Badenhop, X.L. Wang, D.E. Wilcken // Circulation, 1995. — Vol. 91. — P. 1655–1658.

13. Byington R.P. Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy / R.P. Byington, J.M. Juketa, J.T. Salonen // Circulation. — 1995. — Vol. 92. — P. 2419–2425.

14. Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment and cardiovascular mortality: the Framingham Heart Study 1950 to 1990 / P.A. Sylkowsky, R.B. Agostino, A.J. Bleanger et al. // Circulation. — 1996. — Vol. 93. — P. 697–703.

15. Widman L. The dose — dependent reduction in blood pressure through administration of magnesium / L. Widman, P.O. Wester, B.K. Stegmayr // Am. J. Hypertension. — 1993. — Vol. 77. — P. 53–61.