

На правах рукописи



Рипп Татьяна Михайловна

Нарушения реактивности артерий: комплексные методы оценки и возможности коррекции, органопротективные эффекты симпатической денервации почек у пациентов с артериальной гипертензией

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.05 – кардиология
(медицинские науки)

Томск – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении
«Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»
«Научно-исследовательский институт кардиологии»

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор Виктор Федорович Мордовин

Официальные оппоненты:

Член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель генерального директора по научной работе, научно-исследовательский отдел артериальной гипертензии, заведующая

Конради Александра Олеговна

Член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», директор

Барбараш Ольга Леонидовна

доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», Северская клиническая больница, консультативно-диагностический центр №2, отделение первичной специализированной медицинской помощи, заведующая

Семенова Юлия Владимировна

Ведущая организация:

Институт клинической кардиологии Федерального государственного учреждения «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Москва.

Защита состоится « » _____ 2017 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу: г. Томск, ул. Киевская 111а, «Научно-исследовательский институт кардиологии»

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



И.Н. Ворожцова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы и степень разработанности темы исследования. Повышенное АД находится в независимой непрерывной связи с частотой сердечно-сосудистых осложнений и растущей смертности от ССЗ (И.Е. Чазова и соавт., 2014; Л.Р. Зенкова и соавт., 2013; Р.Г. Оганов и соавт., 2011; Thomopoulos C. et al., 2016), тогда как адекватный контроль АД в России достигается лишь у 24% пациентов (Оганов Р.Г. и соавт., 2011). Растет число пациентов с развитием хронических цереброваскулярных заболеваний (А.Ю. Лавров и соавт., 2005, В. Sabayan et al., 2013), что требует детального исследования компенсаторно-приспособительных реакций гемодинамического обеспечения головного мозга (ГМ) – цереброваскулярной реактивности (ЦВР) (L.K. Lee et al., 2009). В последние годы было продемонстрировано, что в механизмах формирования острой и хронической гипертензивной энцефалопатии существенное значение имеют нарушения реактивности артерий (В.П. Куликов, 2011; В.Г. Лелюк и соавт., 2004, 2007; R.M. Nixon et al., 2009; T. Blaster et al., 2000; J.R. Marstrand et al., 2002; H. Lemke et al., 2010; Portegies M.L.P. et al., 2014), в том числе у пациентов с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) (D.C. Good et al., 1999; T. Young et al., 2000; N. Nasr et al., 2009). ЦВР обеспечивает поддержание постоянства МК (В.П. Куликов, 2011, 2015; Q. Shen et al., 2016; C.W. Park et al., 2003; В.Г. Лелюк и соавт., 2007; C. Sierra et al., 2012; F.G. Brodie et al., 2009; В.В. Новицкий и соавт., 2013; D. Ettehad et al., 2016, A.S. Meel et al., 2014). Оценка ЦВР заключается в определении способности и возможности мозговых сосудов изменять свой диаметр и величину кровотока в ответ на различные стимулы (M. Cullinane et al., 2000, 2007; O.B. Paulson et al., 2010; В.П. Куликов, 2011, 2015). В последнее время для получения информации о состоянии ЦВР стали применяться транскраниальные доплерографические методы с предъявлением разнообразных нагрузочных тестов (В.П. Куликов, 2015; F.A. Rasulo et al., 2008; J. Naqvi et al., 2013; R.B. Panerai, 2009; T.Z. Naqvi et al., 2009). Более оправдано использование физиологических раздражителей – двуокиси углерода или кислорода (В.Г. Лелюк и соавт., 2004, 2007; J. Fierstra et al., 2013). Известные пробы: с задержкой дыхания или с гипервентиляцией используются лишь для качественной оценки ауторегуляции МК, обладают крайне низкой воспроизводимостью и не рекомендованы для научных исследований (R. Totaro et al., 1999г.). Использование приборов «закрытого контура» требует стандартизации с учетом особенностей пациента, концентрации газов, физических характеристик контура и газового состава крови (В.П. Куликов, 2011, 2015). Ингаляционные тесты с использованием углекислого газа или кислорода в большей степени поддаются стандартизации, обладают высокой специфичностью и воспроизводимостью (M. Wintermark et al., 2005; М.В. Шумилина и соавт., 2014). Однако до настоящего времени, отсутствовали приборы, позволяющие с высокой точностью предъявлять физиологические нагрузочные тесты; не определены параметры всего комплекса реактивности, характеризующие состояние цереброваскулярного резерва и способность к восстановлению до исходных параметров МК. Нерешенным остается вопрос оценки количественных показателей ЦВР. Нет данных о комплексном состоянии ЦВР у пациентов с АГ и при сочетании АГ с факторами риска ССО, наличии СОАГС и при РАГ; опубликованы единичные работы по оценке вероятности сохранения и восстановления компенсаторного потенциала артерий и потенциальных возможностей обратного развития патологических процессов на фоне современной антигипертензивной терапии и полностью отсутствуют исследования влияния на реактивность периферических и мозговых артерий нового метода лечения – РЧД ПА.

Другое направление исследования кровотока при АГ – изучение нарушений ауторегуляции периферических артерий (H. Korkmaz et al., 2010). Во многих исследованиях было продемонстрировано, что эндотелий зависимая (ЭЗ) и независимая ЭН вазодилатации (ВД) имеют место при АГ (Ф.Т. Агеев и соавт., 2004; П.А. Лебедев, 2010; A. Kruger et al., 2006; M. Shechter et al., 2014; Maruhashi T., 2013) и лечебные мероприятия эффективны при эндотелиальной дисфункции (ЭД) (F. Perros et al., 2015; E. Ikdahl et al., 2015) и снижают риск ССО (M.C. Corretti et al., 2002; L. Tang et al., 2010). Другим актуальным аспектом исследования состояния ауторегуляции периферических артерий является возможность использования по-

лученных результатов для выбора наиболее подходящего и перспективного сосуда для будущего шунта и поиск профилактики и лечения его спазма при хирургическом лечении ИБС (M.D. Faulx et al., 2003). С использованием лучевой артерии (ЛА) (D.G. Nezić et al., 2006), где дисфункция сосудистого эндотелия может стать причиной спазма кондуита при коронарном шунтировании в интра- и после- операционном периодах (T. Inoue et al., 2008). Таким образом, актуальность изучения ауторегуляторной функции периферических артерий определяется не только прогнозом развития АГ, но и прикладными аспектами - оценкой функционального состояния будущего кондуита при шунтировании артерий сердца. Разработка новых способов неинвазивной оценки артерии-донора и профилактика ее спазма позволит улучшить результаты хирургического лечения стенозирующего атеросклероза коронарных артерий (С.А. Афанасьев и соавт., 2013).

Еще одним перспективным направлением является изучение органопротективной и репаративной эффективности новых методов лечения, среди которых большой клинический опыт применения имеет метод денервации почек в варианте транскатетерной внутрисосудистой РЧД (R. Ilescu et al., 2015; L.K. Olsen et al., 2015; R.G. Chokka et al., 2014 и др.). Новые технологии представляются весьма перспективными, так как позволяют отказаться от препаратов с серьезными побочными эффектами (Б.А. Руденко и соавт., 2015; S. Ewen et al., 2015). В пионерных исследованиях изучалась эффективность метода и безопасность процедуры с точки зрения техники выполнения процедуры (I.M. Salman, J. Kadziela et al., 2010). Данные исследований 2010-2014 годов позволили экспертам различных стран констатировать факт безопасности метода относительно пери- и интрапроцедурных осложнений со стороны ПА (M.P. Schlaich et al., 2013). После тщательного исследования результатов SYMPPLICITY HTN-3 был сделан вывод о том, что не все пациенты являются респондерами (S.E. Kjeldsen et al., 2014; Schmieder, R.E. et al., 2014), что определило задачи современных исследований – поиск предикторов эффективности процедуры и определение критериев рационального отбора пациентов для РЧД ПА, с целью повышения эффективности и снижения затрат на лечение. F. Mahfoud в 2014 представляя данные Международного Регистра Symplicity (231 центр из 37 стран, будет включено 5000 пациентов) отметил, что антигипертензивный успех РЧД ПА связан с высоким исходным офисным САД и мужским полом, была попытка (A. Bauer et al., 2014) стратификации предикторов ренальной денервации, но прогнозность и практическая значимость шкалы остаются низкими. Таким образом, до настоящего времени, вопрос о предикторах эффективности РЧД ПА остается открытым и требует дальнейших исследований.

Мало изученными являются постпроцедурные эффекты РЧД ПА. В немногочисленных экспериментальных, в том числе sham-контролируемых и клинических исследованиях с небольшим числом моделей имеются весьма разрозненные сведения о кардио- и ангиопротективных эффектах РЧД ПА. Имеются единичные данные о том, что РЧД почек достоверно снижала АД и уровни ренина и ET-1; улучшает некоторые параметры диастолической функции и фиброза миокарда (J Lu et al., 2014; D. Linz et al., 2014), возможно повышение ФВ (Z. Dai et al., 2014), с подавлением субстратов ремоделирования ЛЖ (BNP, Ang I, aldosterone, TGF- β expression) с увеличением КДР (X. Wang et al., 2015) желудочков. В единичных исследованиях (M.C. Brandt et al., 2012 n=18; Schirmer SH et al., 2014 n=66) было показано, что после РЧД ПА происходит регрессия гипертрофии ЛЖ, но эти исследования были проведены на небольших выборках, данные оценивались в коротком периоде наблюдений.

Исследований нефропротективного эффекта РЧД ПА очень мало. Первые экспериментальные исследования (I.M. Salman et al., 2010) влияния РЧД ПА на функцию почек показали, что при полной денервации почечных артерий вазодилаторный эффект приводит к мгновенным эффектам у крыс в виде повышения натрийуреза, диуреза и увеличения СКФ, кроме того возможны (D. Linz et al., 2014) остановка прогрессирования почечной недостаточности. Наши данные (T. Ripp et al., 2012) впервые в мире демонстрировали значимое снижение резистивного индекса в сегментарных артериях почек после их РЧД. Есть единичные данные о снижении уровня микроальбуминурии, креатинина и протеинурии, в том числе при ХПН после процедуры (Z.H. Zhang et al., 2014; C. Ott et al., 2015), но они единичны, с

малым числом объектов, кроме того, часть из них проведены у пациентов не европеоидной расы.

Исследований церебропротективных эффектов РЧД ПА практически нет. В НИИ кардиологии г. Томска впервые в 2015 году был проведен анализ результатов МРТ исследований ГМ у 43 пациентов смешанной группы (пациенты РАГ и сахарным диабетом 2 типа) после РЧД ПА, где оценивались качественные и количественные параметры МРТ-признаков внутричерепной гипертензии, нарушения ликвородинамики и участков цереброваскулярной ишемии (В.Ф. Мордовин и соавт., 2015).

Суммируя имеющиеся данные, можно сделать заключение, что многие технические, методические и прикладные аспекты оценки ЦВР и ауторегуляции периферических артерий, включая применение щадящих методов оценки ЦВР, частоту, продолжительность и последовательность визуализации каждого нагрузочного и пострегуляционного интервалов функциональных тестов; методология комплексного количественного анализа церебрального вазомоторного резерва и его ауторегуляции; взаимосвязь центральных и периферических ауторегуляторных возможностей артерий с течением и прогрессированием АГ, при различных уровнях АД и нарушениях его суточного профиля, в сочетании с факторами риска или при особых формах АГ, а также возможные способы их коррекции; предикторы эффективности РЧД почек и ее влияние на органопротективные и репаративные изменения органов-мишеней при АГ - остаются неизвестными, что свидетельствует об актуальности и практической значимости изучения данных проблем.

Цель исследования:

Изучить патофизиологические, диагностические аспекты и динамику изменений реактивности артерий у пациентов с артериальной гипертензией, предикторы эффективности, органопротективные и репаративные эффекты симпатической денервации почек.

Задачи исследования:

1. Разработать требования и технические характеристики и создать новое оригинальное устройство для комплексной неинвазивной оценки цереброваскулярной реактивности с помощью физиологических нагрузочных тестов ингаляционной гипероксии и щадящей гиперкапнии.
2. Определить рациональный комплекс параметров и количественные характеристики силы и скорости реакций; разработать методы, алгоритм и протокол оценки цереброваскулярной реактивности.
3. Изучить транскраниальные доплерографические характеристики кровотока в артериях ГМ при проведении физиологических нагрузочных тестов, возрастные и гендерные особенности цереброваскулярного резерва и ауторегуляции артерий здоровых добровольцев и определить диапазоны нормальных значений; определить параметры ЦВР у пациентов с продолжительностью АГ менее и более 5 лет, сочетании АГ с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна и пациентов с РАГ.
4. Разработать классификацию типов нарушений цереброваскулярной реактивности артерий головного мозга при проведении нагрузочных тестов у пациентов с АГ.
5. Изучить патофизиологические аспекты формирования нарушений цереброваскулярной реактивности и ауторегуляции периферических артерий у пациентов с АГ в зависимости от уровня АД и суточного ритма; у пациентов с сочетанием АГ и факторов риска сердечнососудистых осложнений и в отдельных группах больных АГ - у пациентов молодого возраста, синдромом ночного апноэ/гипопноэ и больных с резистентной формой АГ.
6. Провести сравнительный анализ влияния блокаторов рецепторов ангиотензина II на состояние ЦВР и ауторегуляцию периферических артерий у пациентов с АГ.
7. Определить предикторы эффективности РЧД почек и разработать способ отбора респондеров; оценить безопасность снижения АД у пациентов с РАГ после процедуры.
8. Изучить влияние РЧД почек на структурно-функциональные изменения головного мозга у пациентов с РАГ, органопротективные и репаративные эффекты процедуры.

9. Изучить кардиопротективные эффекты радиочастотной денервации почек при лечении пациентов с резистентной АГ и предикторы эффективности процедуры.
10. Оценить безопасность и нефропротективные эффекты радиочастотной денервации почек при лечении пациентов с резистентной артериальной гипертензией.

Научная новизна:

- Впервые были изучены транскраниальные доплерографические характеристики кровотока в артериях головного мозга в комплексе, оценены возрастные и гендерные особенности ауторегуляторных реакций артерий головного мозга и цереброваскулярного резерва при проведении физиологических нагрузочных тестов ингаляционной гипероксии и щадящей гиперкапнии у здоровых добровольцев с использованием нового оригинального устройства.
- Была разработана комплексная универсальная система расчетов для двух противоположных реакций артерий - вазодилатации и констрикции, которая потенциально может быть использована для любого сосуда. Впервые был определен рациональный комплекс параметров и предложены новые расчетные показатели, характеризующие процессы ЦВР - количественные характеристики силы, скорости и процессов восстановления реакций для двух фаз ответа артерий на нагрузочные тесты - фазы резерва и фазы ауторегуляции.
- Впервые в сравнительном аспекте было изучено состояние ЦВР артерий ГМ у пациентов с АГ продолжительностью менее и более 5 лет, сочетании АГ с СОАГС и пациентов с РАГ. Изучены особенности ЦВР и ауторегуляции периферических артерий в зависимости от уровня и суточного ритма АД, произведена оценка вида и степени их нарушений у пациентов с различными формами АГ и при сочетании с факторами риска ССО. Была разработана новая классификация ЦВР, учитывающая не только изменения линейной скорости кровотока, но и скорость ответа артерии на предъявляемый тест, а также критерии оценки фазы ауторегуляции.
- Впервые было исследовано влияние медикаментозной терапии (блокаторов рецепторов ангиотензина II) и симпатической денервации почечных артерий на состояние цереброваскулярной реактивности и ауторегуляцию периферических артерий у пациентов с АГ.
- Впервые в клиническом исследовании изучено влияние радиочастотной денервации почечных артерий на структурно-функциональные изменения ГМ, сердца, почек и реактивность сосудов у пациентов с РАГ, органопротективные и репаративные эффекты процедуры.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Разработаны и предложены к практическому применению:

1. Новое оригинальное устройство (прибор) для проведения ингаляционных нагрузочных тестов с использованием естественных физиологических раздражителей (CO_2 и O_2) с целью оценки цереброваскулярного резерва и ауторегуляторных реакций артерий головного мозга, позволяющее оптимизировать технику проведения и обеспечивающее повышение доступности, воспроизводимости, точности и информативности исследования (патент РФ №53881 от 10.06.2006).
2. Критерии оценки ЦВР, количественные и качественные характеристики силы и скорости реакций артерий головного мозга с использованием новых коэффициентов и индексов с учетом возраста и пола пациентов (патенты РФ № 2351281 от 10.04.2009 и № 2351282 от 10.04.2009).
3. Комплексная универсальная система расчетов, методика, алгоритм и протокол оценки ЦВР посредством транскраниального ультразвукового исследования мозговых артерий любой визуализируемой зоны с оценкой диапазона резерва различных его участков при проведении физиологических нагрузочных тестов ингаляционной гипероксии и щадящей гиперкапнии, включающие критерии отбора пациентов, условия и этапы проведения исследования, методику расчета показателей, поправочные коэффициенты и ограничения исследования (патенты РФ № 2351281 от 10.04.2009 и № 2351282 от 10.04.2009).
4. Классификация нарушений цереброваскулярного резерва и ауторегуляции кровотока

в артериях головного мозга у пациентов с артериальной гипертонией.

5. Способ оценки, протокол и критерии функциональной состоятельности артерии у пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий, как кондуита при аортокоронарном шунтировании, на основании оценки состояния ауторегуляции кровотока в периферических артериях (патент РФ № 2421139 от 20.08.12).

6. Предикторы эффективности радиочастотной денервации почечных артерий и способ отбора пациентов с РАГ, позволяющий прогнозировать эффективность процедуры (патенты РФ № 2563449 от 20.09.2015; № 2554212 от 27.06.2015 и № 2578461 от 27.03.2016).

Основные положения, выносимые на защиту диссертации:

1. Транскраниальное дуплексное сканирование (ТКДС) СМА через темпоральное окно на фоне проведения физиологических (гипероксического и гиперкапнического) нагрузочных тестов с последующим расчетом коэффициентов и индексов является информативным неинвазивным методом исследования ЦВР позволяющим оценить качественные изменения и положительный или отрицательный сдвиг количественных фазово-скоростных показателей интракраниального кровотока во время воздействия активирующих стимулов. Диапазоны нормальных значений показателей ЦВР зависят от возраста и пола испытуемых. Оригинальное устройство и методы оценки цереброваскулярной реактивности безопасны, обладают высокой точностью и воспроизводимостью результатов.

2. Сосудистая реактивность у пациентов с АГ характеризуется наличием различных типов нарушения ответных и ауторегуляторных реакций артерий головного мозга на нагрузочные тесты с дисфункцией главных составляющих процесса ЦВР (фазы резерва и фазы ауторегуляции) и изменения состояния ауторегуляции периферических артерий.

3. Увеличение частоты встречаемости и вида патологических реакций цереброваскулярного резерва и ауторегуляции зависит от продолжительности и формы АГ (АГ до и более 5 лет, гипертония «белого халата», резистентная гипертензия), уровня и суточного ритма АД, сочетания АГ с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна и факторами риска ССО (курение табака, избыточная масса тела и атеросклероз).

4. Современная антигипертензивная терапия с использованием блокаторов рецепторов ангиотензина II оказывает положительное влияние, с равной эффективностью, на параметры ЦВР и показатели эндотелийзависимой вазодилатации периферических артерий.

5. Изменение эндотелийзависимой вазодилатации - снижение прироста диаметра лучевой артерии – является количественным показателем высокой готовности к спазму артерии, что позволяет использовать данный метод для предоперационного прогнозирования состоятельности кондуита при аортокоронарном шунтировании, прогнозировать исход операции и успешность реваскуляризации миокарда.

6. Оценка сочетания исходных показателей систолического АД и бета-адренореактивности мембран эритроцитов в пробах венозной крови пациентов с РАГ является предиктором эффективности радиочастотной денервации почечных артерий (снижение офисного систолического АД ≥ 10 мм рт.ст.) и позволяет определить целесообразность проведения процедуры, значительно снижая ее себестоимость и риск развития осложнений.

7. РЧД почек у пациентов с РАГ не оказывает отрицательного влияния на кровоток головного мозга (объемные и линейные скорости кровотока в экстра- и интракраниальных артериях) и ЦВР, что имеет принципиальное значение для оценки безопасности процедуры в данной группе пациентов, учитывая длительно существующий гипертензионный синдром, ежедневное значительное напряжение компенсаторных возможностей и высокую вероятность срыва регуляции МК и развития мозговых катастроф при выраженном снижении АД.

8. Процедура радиочастотной денервации почек у пациентов с РАГ не только снижает АД, уменьшая его повреждающее действие на органы мишени, но и оказывает влияние на структурно-функциональные изменения головного мозга, сердца, почек и реактивность сосудов, вызывая постпроцедурные органопротективные и репаративные эффекты.

Личный вклад автора заключался в планировании исследования; изучении и анализе литературы по теме диссертации; отборе здоровых лиц и больных с АГ для включения в

исследование, их клинической курации или консультировании; выполнении всех ультразвуковых исследований мозгового кровотока в состоянии покоя и во время нагрузочных тестов; проведении проб для оценки эндотелий зависимой и независимой вазодилатации периферических артерий; формировании баз данных, статистической обработке материала и его анализе; написании тезисов, научных статей, глав в монографии и научных отчетов отдела артериальной гипертензии НИИ кардиологии; в оформлении патентов Российской Федерации и технологий новых методов обследования и лечения; выступлениях с устными и стендовыми докладами на ведущих российских и зарубежных Конгрессах по кардиологии, артериальной гипертензии, сердечно-сосудистым заболеваниям и ультразвуковой диагностике; внедрении в практику результатов исследований по теме диссертационной работы.

Внедрение в практику. Результаты исследования используются в научно-исследовательском процессе и внедрены в практическую клиническую деятельность отделения Артериальной гипертензии ФБГНУ «НИИ кардиологии» РАН (г. Томск) и Регионального сосудистого центра для больных с ОНМК ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница»; используются в педагогическом процессе при обучении слушателей на кафедрах терапии ФГБУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, использованием современных методов исследования, соответствием дизайна, поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью основаны на фактических данных, полученных в исследовании. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Основные положения работы были представлены и обсуждались на 59 Всероссийских и международных конгрессах: II Всероссийской научно—практической конференции. "Артериальная гипертензия в практике врача терапевта, невролога, эндокринолога и кардиолога". — Москва: 1—2/03/2006 г.; Всероссийской конференции «Теоретические и практические аспекты АГ». — Казань: 1—2/03/2007 г 5-ом Съезде Российской Ассоциации специалистов по УЗ диагностике в медицине. — Москва: 18—21/09/2007 г.; 11-ом Всероссийском конгрессе анестезиологов и реаниматологов. — Санкт—Петербург: 23—26/09/2008 г.; Межрегиональной научно—практической конференции Актуальные проблемы кардиологии. — Томск: 5—6/06/2008 г.; Всероссийской научно—практической конференции «Артериальная гипертензия и ее осложнения». — Волгоград: 3—5/03/2009 г.; Всероссийской научно—практической конференции «Облитерирующие заболевания сосудов: проблемы и перспективы». — Кемерово: 19—20/06/2009 г.; Съезде кардиологов и кардиохирургов СФО с международным участием. Томск: 29—30/05/2009 г.; Международной конференции «Современная кардиология: эра инноваций». — Томск: 24—/06/2010 г.; V Всероссийской научно—практической конференции «Артериальная гипертензия и ее осложнения». — Волгоград: 3-5/05/2009 г.; Международных конгрессах «Кардиология на перекрестке наук» совместно с V, VI, VII, X Международных симпозиумах по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку и XVII, XVIII, XXII ежегодных конференциях «Актуальные вопросы кардиологии». — Тюмень: 19—21/05/2010, 18-19/05/2011-2012, 2014, 20—22/05/2015 г; IV, V Съездах кардиологов СФО «Сердечно—сосудистые заболевания: от первичной профилактики до высоких технологий в повседневной практике» — Кемерово: 22-23/09/2011 г., Российском национальном конгрессе кардиологов. — Москва: 11—13/10/2011 г.; VI Съезде Российской ассоциации специалистов УЗ диагностики в медицине. — Москва: 18—21/10 2011 г.; Всероссийской конференции по Кардионеврологии. — Самара: 27—28/10/2011 г.; Всероссийской конференции с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». — Самара: 24—25/10/2012 г.; Российском национальном конгрессе кардиологов. «Кардиология: от науки — к практике». — Санкт—Петербург: — 25—27/10/2013 г.; X Ежегодном Всероссийском Конгрессе по Артериальной Гипертензии — Москва: 19—21/03/2014 г.; Российском национальном конгрессе кардиологов: «Инновации и прогресс в кардиологии». —

Казань: 24–26/09/2014 г.; XVIII Всероссийской конференции «Многопрофильная больница: интеграция специальностей». – Ленинск–Кузнецкий: 2014.; Межрегиональной конференции с международным участием «Инновационные подходы к эффективному контролю артериальных гипертензий» Томск: 23–24/10/2014 г.; III Международном форуме кардиологов и терапевтов. Москва: 24–26/03/2014 г.; XI Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия: от теории к практике». – Кемерово: 18–20/03/2015 г.; III Международном Конгрессе «Артериальная гипертензия — от Короткова до наших дней». — Санкт–Петербург: 21–23/05/2015 г.; IV Международном форуме кардиологов и терапевтов. — Москва: 30.03–1/04/2015 г.; VI Съезде кардиологов СФО «Трансляционная кардиология — путь к прогрессу!». — Томск: 2015.; VII Съезде специалистов ультразвуковой диагностики Сибири. Барнаул: 20–22/04/2016 г.; VII международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XI Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIII ежегодной научно–практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» Нижний Новгород: 11–13/05/2016 г.; V Международном форуме кардиологов и терапевтов – Москва: – 29–31/03/2016 г.; Российском Национальном Конгрессе кардиологов – Екатеринбург: – 22–24/09/2016 г.; 13th Meeting ESH. — Milan, Italy: June 13–17/06/2003.; 14th Meeting ESH. — Paris, France: 14–17/06/2004.; 15th Meeting ESH. Milan, Italy: 12–15/06/2005.; 16th Meeting ESH. — Madrid, Spain: 12–15/06/2006.; 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. — Fukuoka, Japan: 15–19/10/2006.; 17th Meeting European Society of Hypertension. — Milan, Italy: 15–19/06/2007.; 18th European and International Meeting of Hypertension. — Berlin, Germany: 14–19/06/2008.; 19th European and International Meeting of Hypertension. — Milan, Italy: 12–16/06/2009.; 20th European Meeting on Hypertension. — Oslo, Norway: 18–21/06/2010.; 21st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Prevention. — Milan, Italy: 17–20/06/2011.; 22nd European Meeting on Hypertension and cardiovascular protection. — London, UK: 26–29/04/2012.; ESH satellite symposium “Resistant hypertension”. — St.Peterburg: May, 2012.; 23rd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. — Milan, Italy: 14–17/06/2013.; 24th European Meeting on Hypertension. — Athens, Greece: 13–16/06/2014.; 25nd European Meeting on Hypertension and cardiovascular protection. — Milan, Italy: 12–15/06/2015.; ESH: 26th Annual Meeting. Paris, France: 10–13/06/2016; ISH: Meeting. Seoul, Korea: 23–26/09/2016.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 228 научных работ, из них: 27 статей в рецензируемых журналах из перечня ВАК Минобрнауки России и ведущих зарубежных журналах, глава в монографии «Диагностика и лечение хронических форм недостаточности мозгового кровообращения у больных с гипертонической болезнью» под ред. В.Ф. Мордовина, Р.С. Карпова, 8 патентов РФ и 191 тезисов и статей в материалах Международных (80) и Всероссийских (111) конгрессов, съездов и конференций.

Структура диссертации. Диссертация изложена на 342 страницах машинописного текста, состоит из введения, 7 глав описания результатов собственного исследования и их обсуждения и заключений, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 35 рисунками и графиками, содержит 62 таблицы и 5 приложений. Список литературы включает 76 работ отечественных и 314 иностранных авторов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект исследования. Исследование выполнено на базе отдела Артериальных гипертензий ФГБНУ «НИИ кардиологии» г. Томска в соответствии с принципами Хельсинской декларации и одобрено Локальным Этическим комитетом. Было скринировано 439 пациентов. В исследование включены 228 пациентов 36–70 лет и 32 - молодого возраста (18–36 лет) с эссенциальной АГ 1–3 степени и 1–2 стадии ГБ; 76 пациентов с РАГ, 26 пациентов с сочетанной патологией - АГ и СОАГС, верифицированной в специализированном сомнологическом центре; 34 пациента с ГБ и стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий, подготовленных для проведения АКШ и 54 здоровых добровольцев (ЗД) - группа контроля.

Дизайн исследования. Исследование было выполнено в 4 этапа:

1 этап – отбора пациентов и здоровых добровольцев - определение соответствия крите-

риям включения и исключения, выявление факторов риска ССО, проведение общих клинических и инструментальных методов исследования.

2 этап – проведение специальных исследований: 1) ультразвукового исследования артерий ГМ и периферических артерий на фоне нагрузочных тестов и проб; 2) МРТ ГМ; 3) динамическая нефросцинтиграфия; 4) полисомнография; 5) ангиография; 6) специальные лабораторные исследования;

3 этап – комплексные расчеты параметров реактивности кровотока, распределение больных на группы, классификация нарушений реактивности артерий и определение процентных отношений нарушений в группах исследуемых;

4 этап – статистический анализ полученных данных, выводы и рекомендации.

Критерии включения пациентов и здоровых добровольцев в исследование и критерии исключения.

а) Общие противопоказания для включения в исследование (здоровых добровольцев и пациентов): 1) не согласие участвовать в исследовании; 2) противопоказания или технические препятствия для проведения общих и специальных методов исследования; 3) нервно-психические заболевания, затрудняющие контакт с врачом; 4) органические повреждения ГМ (перенесенные ОНМК, черепно-мозговые травмы), аномалии сосудов ГМ; 5) клинически значимые почечные, гематологические, метаболические, неврологические, гастроинтестинальные, печеночные или легочные поражения или выраженные нарушения функций органов; 6) любое хроническое заболевание, требующее приема постоянной лекарственной терапии с влиянием на церебральный кровоток или вазодвигательную функцию эндотелия; 7) планируемая беременность или её наличие; 8) аллергические реакции на используемые компоненты обследования и лечения.

б) Критерии включения для здоровых добровольцев: 1) отсутствие признаков артериальной гипертензии; 2) возраст от 20 до 70 лет;

в) Критерии исключения для здоровых добровольцев: 1) постоянная лекарственная терапия; 2) хронические заболевания сердечно-сосудистой системы; 3) наличие факторов риска ССЗ: дислипидемия, сахарный диабет, атеросклероз.

г) Критерии включения для больных АГ: 1) возраст 20-70 лет; 2) наличие верифицированной эссенциальной артериальной гипертензии;

д) Дополнительные критерии включения для больных резистентной АГ: медикаментозное лечение с использованием полнодозовой или максимально переносимой комбинации 3-х или более антигипертензивных препаратов различных классов, одним из которых был диуретик, при этом: офисное систолическое АД (SBP) ≥ 160 мм рт.ст. или диастолическое (DBP) ≥ 100 мм рт.ст.

е) Дополнительные критерии исключения для больных резистентной АГ: 1) скорость клубочковой фильтрации (estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)) < 30 мл/мин/1,73 м²; 2) амбулаторные показатели СМАД (ABPM) САД < 135 или ДАД < 85 мм рт.ст.; 3) случаи стенозов или аномалий почечных артерий, выявленные при ультразвуковом исследовании или ангиографическом рентгенологическом контроле.

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Аускультативно-осциллометрическое измерение АД и ЧСС состояло из оценки данных офисного измерения, СМАД и данных самоконтроля АД (СКАД), согласно правилам и рекомендациям контроля АД (ESH/ESC Guidelines 2003, 2007, 2013). Для СКАД использовались сертифицированные автоматические приборы: портативный или турбина. Данные измерений заносились в дневник пациента. Интервал между дневными измерениями АД составлял 10-12 часов. СМАД осуществлялось системами автоматического осциллометрического измерения АД в течение 24 часов с интервалами 15 мин. Период ночного сна определялся индивидуально по дневникам мониторингования. Учитывались результаты мониторингования, включающие не менее 80% эффективных измерений. На основании оценки степени ночного снижения АД выделяли следующие группы: 1) night-peakers (найт-пикеры) – СИ САД ≤ 0 ; 2) non-dippers (нон-дипперы) - $0 < \text{СИ САД} \leq 10\%$; 3) dippers (дипперы) – $10 < \text{СИ}$

САД $\leq 20\%$; 4) over-dippers (овер-дипперы) – СИ САД $> 20\%$. Критериями эффективности антигипертензивной терапии, по данным СМАД, считались снижение систолического и/или диастолического АД на 10 и/или 5 мм рт.ст. и более.

2. Транскраниальное дуплексное сканирование мозговых артерий проводили на аппаратах экспертного класса с помощью секторального датчика 2,5–4 МГц с использованием режима транскраниального сканирования сосудов (режим TCD) через темпоральный или трансокипитальный доступы. Исследование проводили при положении пациента лёжа с поворотом головы в противоположную сторону в тихой затемненной комнате с постоянными режимами: температурным (26^0C) и кондиционирования. Ход исследования регистрировали на видеокассету или диск. Анализ проводили off-line с видеокассеты. Определяли скоростные параметры и спектральные характеристики кровотока по артериям, а также динамические показатели изменения скорости кровотока в СМА по стандартно предлагаемым методам (Лелюк, В.Г. и соавт. 2004, Куликов В.П. 2015)

3. Исследование цереброваскулярной реактивности проводили в средних мозговых артериях с использованием нового портативного устройства, разработанного автором совместно с сотрудниками ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, патент № 53881. Прибор и методы подробно описаны в разделе «Результаты собственных исследований».

4. Исследования экстракраниальных артерий проводили с помощью ультразвуковой диагностической системы, линейным датчиком 5-12 МГц, согласно рекомендуемым методам (М.В. Шумилина, 2012). Оценивали состояние стенки артерий, наличие, локализацию, эхоморфоструктуру атеросклеротических бляшек и выраженность стенозирования. Измеряли диаметр сосуда и толщину комплекса интима-медиа артерий, скорость кровотока по ним. Поражение считали значимым, если сужение просвета артерии по площади превышало 50%.

5. Ультразвуковое сканирование плечевой и лучевой артерий. Изменения диаметра артерии оценивали с помощью линейного датчика 7-20 МГц ультразвуковой системы экспертного класса. При исследовании в спектральном доплеровском режиме оценивали основные количественные линейные параметры кровотока. Исследование эндотелий зависимой вазодилатации проводили с использованием пробы с реактивной гиперемией (D.Celermajer и соавт., 1988). Изменения сосудистого диаметра и доплеровских показателей кровотока оценивали в процентном отношении к исходной величине. Расчет дилатационной способности артерии, напряжения сдвига на эндотелии (τ) и чувствительности к нему плечевой артерии (К) проводили по рекомендуемым формулам (Иванова О.В., 1997).

6. Проба Алена выполнялась для оценки функциональных возможностей ладонной дуги с доплерографическим контролем стандартным методом (Ruengsakulrach P. et al, 2001).

7. Исследование тонической активности фрагментов лучевой артерии на этапе интраоперационного забора сосуда и оксида азота артериальной крови. Фрагмент лучевой артерии перфузировали оксигенированным раствором Кребса-Хензеляйта. Тонус сосуда, с помощью изометрического датчика, мониторировали на протяжении 8 часов. Исходно фрагменту сосуда задавали базовое натяжение, его последующие изменения отражали направленность тонической реакции сосуда. Интраоперационно проводился забор артериальной крови непосредственно из будущего кондуита, где определялись концентрации уровней стабильных составляющих ЭФ - оксида азота в депротеинезированной плазме. С использованием нитритредуктазного метода были измерены суммарные NO-метаболиты нитриты (NO^-_2) и нитраты (NO^-_3).

8. Трансторакальная эхокардиография (ТТЭхоКГ) выполнялась по общепринятому стандартному методу (Lang R.M. et al., 2005, 2006) на ультразвуковых диагностических системах экспертного класса. По стандартизированному протоколу измеряли и рассчитывали параметры сердца и внутрисердечной гемодинамики. Массу миокарда (ММ) ЛЖ рассчитывали по формуле Devereux R.B. и соавт., 1986. Показатели объема левого предсердия (ЛП), КДО, КСО, ММ ЛЖ индексировали к площади поверхности тела. Гипертрофию ЛЖ констатировали при наличии индексов ММ ЛЖ $\geq 125\text{ г/м}^2$ для мужчин и $\geq 110\text{ г/м}^2$ для женщин. Типы ремоделирования ЛЖ определяли после расчета индекса относительной толщины

стенки (ОТС) ЛЖ. Миокардиальный стресс (МС) ЛЖ, рассчитывали по общепринятым формулам (Нечесова. Т.А. и соавт., 2008). Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по данным импульсно-волнового доплеровского исследования трансмитрального потока согласно рекомендациям (Nagueh S.F. et al., 2009).

9. Коронарная ангиография проводилась по стандартной методике М. Judkins (1967). Анализировали тип коронарного кровообращения, индивидуальные особенности топографии коронарных артерий (КА). Оценивали наличие аномалий, аневризм, стенозов и окклюзий КА, а также количество, локализацию, выраженность сужения КА и протяженность зон стенозирования и окклюзирования.

10. СКТ шунтография выполнялась на мультиспиральном компьютерном томографе Somatom Sensation 4, с толщиной среза 1,25 мм, с внутривенным болюсным введением контрастного препарата «Омнипак - 350» со скоростью 5мл в сек. Сканирование проводилось для выявления проходимости шунтов к КА.

11. Полисомнография (ПСГ) проводилась в специализированной сомнологической лаборатории на оборудовании для CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) – терапии, для диагностики и лечения СОАГС. Анализ результатов проводился с использованием программы «Somnologica for Embletta», оценивалось наличие эпизодов апноэ, гипопноэ и рассчитывался индекс апноэ/гипопноэ за час сна.

12. Магнитно-резонансная томография (МРТ) ГМ применялась для оценки состояния церебральных структур. Исследование выполняли на низко- и высокопольных магнитно-резонансных томографах. Анализ томограмм заключался в определении наличия МРТ-признаков внутричерепной гипертензии (ВЧГ), нарушения ликвородинамики и участков цереброваскулярной ишемии (Семке, Г.В. и соавт., 2008).

13. Рентгеноконтрастная селективная ангиография почечных артерий, РЧД почек выполнялись при абдоминальной аортографии и селективной почечной ангиографии стандартным методом через феморальный доступ. Выполнялись РЧД стволов ПА с обеих сторон (4-8 точек) в направлении от дистальной части к аорте: на верхней, нижней, передней и задней стенках. Для каждой процедуры точечной аблации определялись исходные значения и динамика импеданса, мощности тока и температуры электрода. Симпатическая денервация почек током низкой плотности проводилась с использованием эндокардиального катетера с температурой 60⁰ С, максимальной мощностью 8 Вт, длительность воздействия 2 мин. Симпатическая денервация почек проводилась с использованием системы Symplicity: ренальный аблационный электрод Symplicity Flex с концевым электродом диаметром 4F. и автоматизированный генератор РЧ напряжения со встроенными алгоритмами управления (Пекарский С.Е. 2015).

14. Динамическая радионуклидная реносцинтиграфия проводили для исследований функциональной способности почек, динамики мочевых путей с 99mTc-ДТПА (Пантатех 99mTc до 1,5мл в дозе 30-40 мВк). По нативным сцинтифото выбирали зоны интереса в почках и фона, по которым строили кривые «активность-время». Рассчитывались параметры: скорость клубочковой фильтрации; клиренс крови или период полуочищения от радиофармпрепарата, время снижения скорости счета на ренограмме до 50% от максимальной – T1/2, период полувыведения индикатора из почечной паренхимы – T1/2пар, индекс кортикальной задержки препарата (Веснина Ж.В. 2015).

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft, США). Основные методы статистического анализа данных включали использование критерия t Стьюдента для количественных параметрических переменных, статистическую значимость различий распределений признаков оценивали с помощью критерия согласия χ^2 , при значениях менее 10 использовалась поправка Yates corrected χ^2 , менее 5 – точный критерий Fisher exact. При сравнении зависимых групп критерий McNemar χ^2 . При сравнении данных из групп более 2-х применялась поправка С. Bonferroni. Использовали одно – и многофакторный дисперсионный анализ, корреляционные анализы Пирсона и Спирмена, ANOVA, MANOVA, анализ таблиц сопряженности, множественную

линейную регрессию для определения отношений и связей параметров. Результаты представлены при правильном распределении: как $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение и в виде Me – медианы, DI – доверительных интервалов, включающие значения минимальных – максимальных значений или 10, 25 – 90, 75 процентиля для информативного представления изучаемой выборки или при неправильном распределении. Различие считали статистически значимым при $p < 0,05$ (Реброва О.Ю., 2006).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Комплексные неинвазивные методы оценки цереброваскулярной реактивности

Устройство для оценки цереброваскулярной реактивности. С целью создания оптимального устройства (прибора) для оценки ЦВР были поставлены следующие задачи: 1) устройство должно быть портативным, иметь малый вес и приспособление для транспортировки; 2) обеспечивать плавную и точную регулировку скорости газотока и концентрации кислорода во вдыхаемой смеси в диапазоне от 0 до 100% и двуокиси углерода в диапазоне от 0 до 7 об.%; 3) возможность создания дыхательных смесей (ДС) с различным парциальным напряжением кислорода, двуокиси углерода и воздуха; 4) обеспечивать быстрое, в течение не более 10 секунд, достижение заданной концентрации газов (O_2 и CO_2) во вдыхаемой смеси; 5) обеспечивать возможность последовательного проведения проб со 100% кислородом и с различными концентрациями двуокиси углерода без смены дыхательного контура; 6) соответствовать требованиям ГОСТ и СанПиН 2.1.3.2630–10 для организаций, осуществляющих медицинскую деятельность.

Устройство для оценки ЦВР было разработано и создано автором, совместно с сотрудниками ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России (Патент РФ 10/06/2006 № 53881). Принципиальная схема устройства представлена на рис. 1.

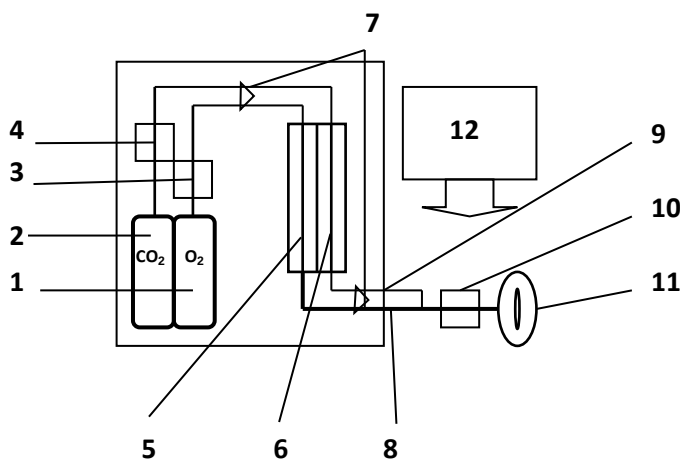


Рисунок 1. Портативное устройство для оценки цереброваскулярного резерва.

Устройство состоит из двух литых металлических баллонов емкостью 2 литра, содержащих кислород (1) и двуокись углерода (2) в сжатом виде, закрепленных на корпусе устройства; двухкамерных редукторов (3, 4) (ГОСТ 5313-59), позволяющих регулировать выходное давление от 1 до 1,5 атмосфер и блока ротаметрических дозиметров – двух дозиметров

для кислорода (5) с пределами измерений от 0 до 2 л/мин и от 2 до 10 л/мин и дозиметра для двуокиси углерода (6) с пределами измерения от 0 до 2 л/мин; направляющих клапанов (7) для создания одностороннего движения газового потока, 2-х дыхательных шлангов – гофрированного большого диаметра (8) – 22 мм для ингаляции кислорода при проведении гипероксической пробы и малого диаметра (9) – 8 мм для инжекторной подачи двуокиси углерода при проведении гиперкапнической пробы; нереверсивного клапана (10) расположенного в непосредственной близости от дыхательных путей пациента для разделения вдыхаемого и выдыхаемого потоков газа и обеспечения постоянства концентрации подаваемой газовой смеси; лицевой маски (11) с надувным obturatorом и регистрирующего устройства (12) – аппарата ультразвуковой диагностики.

Рассматривая конструктивные особенности и технические характеристики нового оригинального устройства для оценки ЦВР можно отметить целый ряд преимуществ, а именно:

- портативность прибора: малый вес (5,8 кг) и компактность (300/250/200 мм) позволя-

ют проводить исследования в различных условиях - в любой диагностической лаборатории (МРТ, радиоизотопных, рентгенологических и пр.), а, в сочетании с портативными аппаратами УЗ диагностики - у постели пациента, в медицинском автомобиле, на дому, что делает проведение тестов широкодоступными для амбулаторного и поликлинического звеньев здравоохранения;

- достаточный объем сжатого газа позволяет без дополнительных заправок баллонов проводить до 20 комплексных исследований (со 100% O₂ - для оценки тестового снижения скорости кровотока и 4% CO₂ - для оценки вазодилатации и повышения ЛСК в артериях ГМ); при проведении изолированных нагрузочных тестов с CO₂ – свыше 50 исследований;

- возможность точного дозирования подаваемой газовой смеси, однонаправленность газового потока, создаваемая неререверсивными клапанами, гарантирующими невозможность рециркуляции выдыхаемого воздуха и герметичность всего контура, обеспечивают стабильную концентрацию газов во вдыхаемой смеси, повышая точность, информативность и воспроизводимость оценки;

- сокращение «мертвого» пространства, минимизированного до объема лицевой маски, благодаря разработанной системе инжекторной подачи двуокиси углерода, расположения клапанов, диаметра дыхательных шлангов и отсутствию дыхательного мешка, приводит к практически полному отсутствию сопротивления выдоху и, как следствие, хорошей переносимости тестов, даже пациентами с компрометированными дыхательной и сердечно-сосудистой системами;

- возможность стерилизации контура, простой и быстрой замены лицевой маски и дыхательных шлангов гарантирует инфекционную безопасность исследования.

Транскраниальные доплерографические характеристики кровотока в средней мозговой артерии при проведении физиологических нагрузочных тестов. Всем 3Д были проведены обязательные и дополнительные исследования экстра- и интракраниальных сосудов ГМ с обеих сторон. 3Д (n=44), были разделены по возрасту на 3 группы: 1 группа - 20-30 лет (24,15±1,68, n=14), 2 группа - от 30 до 40 лет (35,30±2,75, n=13) и 3 группа - старше 40 лет (47,75±5,74, n=17). До начала исследования у каждого испытуемого, находящегося в положении лежа на спине, измеряли исходный уровень АД (АД₀). В течение 2 минут, с помощью волномера, измеряли исходные показатели внешнего дыхания – частоту дыхания (ЧД), дыхательный объем (ДО) и минутную вентиляцию легких (МВЛ). Полученные параметры вентиляции каждого испытуемого использовали как целевые при проведении тестов. В течение всего исследования производили непрерывную запись электрокардиограммы, мониторировали АД, частоту дыхания и SpO₂. Общее время исследования составляло 20-25 минут. При транскраниальной доплерографии СМА в 1 группе были определены следующие показатели: ТАМХ₀=61,95±8,39 см/с, во 2 группе –ТАМХ₀=53,88±11,24 см/с и в третьей – ТАМХ₀=48,21±7,38 см/с p=0,09, p=0,24, p=0,13.

Были зафиксированы 3 фазы изменения скорости МК: 1) Начальная фаза - стабильная фаза МК, до предъявления нагрузочных стимулов; 2) Фаза резерва – отрицательная или положительная фаза изменения скорости МК в течение гипероксии или гиперкапнии; 3) Фаза ауторегуляции - восстановительная фаза, которая начиналась после прекращения ингаляции газов (нагрузочных стимулов) и длилась до восстановления исходных параметров МК.

Гипероксический нагрузочный тест. Для оценки ЦВР при гипероксии, фиксировали направленность, амплитуду и время изменения показателей кровотока и состояние доплеровского спектра СМА во время ингаляции 100% кислорода и после прекращения его подачи. При проведении серии стандартизованных гипероксических тестов у 3Д было выявлено, что продолжение ингаляции кислорода более 2 минут нецелесообразно, так как, изменение количественных скоростных показателей начиналось после первой минуты и нарастало, в виде изменения цветового паттерна, до 2 минут (табл. 1).

Скоростные показатели кровотока СМА в 1 группе через 2 минуты ингаляции 100% O₂ составляли: ТАМХ₂=52,06±7,63 см/с, во второй группе –44,05±7,20 см/с, в третьей группе –38,89±7,59 см/с и достоверно отличались от исходных данных; для всех значений - p<0,05.

К 4 минуте проведения гипероксического нагрузочного теста (через 2 минуты после прекращения подачи 100% O₂) практически все показатели МК вернулись к исходным значениям. Уровень АД во всех возрастных группах и контрольных точках не имел достоверных различий, следовательно, не оказывал существенного влияния на редукцию МК.

Гиперкапнический нагрузочный тест. Исследование вазодилатации и способности мозговых сосудов к увеличению кровотока проводили с помощью гиперкапнического теста. Контрольные точки исследования были установлены аналогично описанному выше гипероксическому тесту. Ротаметрическим дозиметром устанавливали газоток CO₂ (л/мин) в соответствии с результатами измерения МВЛ. Рациональный и щадящий подбор концентрации CO₂ осуществляли опытным путем у 10 первых добровольцев. Было выявлено, что здоровые люди удовлетворительно переносят ингаляции смеси углекислого газа с воздухом до FiCO₂=7%, при этом, при парциальном содержании CO₂ 1-2% - показатели, отражающие изменения скоростей кровотока не имели статистически значимых различий: TAMX₀=54,56±12,68 см/с, TAMX₂=67,92±16,12 см/с (p > 0,05). При FiCO₂=3% у 42% исследуемых отмечалось увеличение скорости кровотока на 22,0% (16,4-32,2)%, но при сравнении значений средних ЛСК до начала исследования и на фоне гиперкапнического теста, в целом по группе, статистически значимого различия не было получено: TAMX₀=53,54±11,69 см/с, TAMX₂=82,86±26,12 см/с (p > 0,05). При FiCO₂ равном 4 и 5% - у 100% исследуемых увеличивалась скорость кровотока на 52,1% (47,1-64,4)% и получены значимые различия: p < 0,01 (для FiCO₂4%) TAMX₀=53,52±11,69 см/с, TAMX₂=82,86±26,12 см/с (p > 0,05). Данная концентрация газовой смеси характеризовалась хорошей переносимостью у ЗД, не сопровождалась снижением уровня РаО₂, при этом РаСО₂ составляло 42,7±5,4 мм рт. ст. Путем опытных повторов исследований было выявлено, что продолжение ингаляции двуокиси углерода более 2 минут у добровольцев было нецелесообразным, так как: 1) изменение качественных характеристик потока начиналось в первую минуту, нарастало в виде изменения цветового паттерна до 2 минут и в дальнейшем не изменялось; 2) количественные характеристики скоростных показателей изменялись в интервале 1-2 мин ингаляции, после чего кровоток стабилизировался (табл. 1); 3) при гиперкапнии добровольцы плохо переносили ингаляции более 2 минут: в интервале 2,5-3 мин. - появлялось головокружение и одышка, через 3 мин. появлялось двигательное беспокойство из-за ощущения нехватки воздуха, при этом скорость и доплеровские характеристики кровотока Vps и Ved по сравнению с исходными показателями значимо разнились: через 1 мин. p=0,018 и 0,015 и через 2 мин. p=0,000 и 0,001. При сравнении СК между 2-й и 3-й минутами достоверной разницы не получено p=0,064 и 0,057.

Таблица 1. Относительные изменения линейной скорости кровотока (%) в СМА добровольцев различных возрастных групп при гипероксическом и гиперкапническом тестах

Время ингаляции	1 группа (20 - 30 лет)	2 группа (30 - 40 лет)	3 группа (>40 лет)
Гипероксический тест			
1 мин	-8,1±1,2*	-10,3±2,1*	-7,9±0,9*
2 мин	-19,5±4,6*	-20,4±3,5*	-19,2±3,2*
3 мин	-18,4±2,8*#	-17,1±3,1*#	-16,6±4,1*#
Гиперкапнический тест			
1 мин	32,6±12,4*	34,2±17,5*	31,1±12,7*
2 мин	56,5±6,4*	67,4±5,3*	50,8±7,2*
3 мин	55,5±23,8#	64,9±12,4#	53,1±11,2#

Примечание: статистически значимые различия отмечены: * - p<0,01 при сравнении с исходными значениями; # - p>0,05 при сравнении со значениями на 2-й минуте и далее при продолжении ингаляций.

Таким образом, лучшим методом проведения гиперкапнического теста, по соотношению эффективность/безопасность, является дыхательная смесь CO₂ с воздухом (FiCO₂=4%) и длительностью ингаляции 2 минуты. Из представленных данных видно, что на высоте ги-

перкапнического теста показатели ЛСК статистически значимо изменяются, что свидетельствует об изменении реактивности СМА при заданной концентрации CO_2 . При проведении гиперкапнического теста изменения АД в исследуемых группах были более выражены, чем при ингаляции 100% O_2 , однако не достигали статистически достоверных различий.

Исследование реактивности мозговых сосудов необходимо проводить при использовании как гиперкапнической, так и гипероксической нагрузок и в условиях нормокапии с использованием разработанного алгоритма отбора пациентов (рис. 2). Предлагаемый нами подход к оценке ЦВР позволяет определить пределы МК (резервный и ауторегуляторный диапазоны) и оценить индивидуальные, как вазоконстрикторные, так и вазодилаторные резервные возможности мозгового кровотока каждого пациента.

Определение рационального комплекса параметров ЦВР и количественных характеристик силы, скорости и процессов восстановления ауторегуляторных реакций

В настоящее время для оценки ЦВР предлагаются различные коэффициенты и индексы, которые позволяют количественно характеризовать только ответную реакцию фазы резерва ЦВР. Фаза восстановления исходного состояния МК после нагрузочных тестов не исследовалась. Кроме того, в доступной литературе мы не встретили расчетные показатели для оценки скорости реакций, как для фазы резерва, так и для фазы ауторегуляции в комплексе.

Определение рационального комплекса параметров ЦВР. Были поставлены следующие задачи: 1) комплекс должен быть оптимальным, информативным и легко вычисляемым; 2) комплекс должен отражать принципиальные моменты оценки ЦВР, а именно, параметры должны характеризовать силу реакции на высоте теста и скорость ответной реакции после предъявления стандартизированного раздражителя (резервные возможности сосуда) и параметры, характеризующие восстановительные процессы после предъявления нагрузки (ауторегуляторные возможности сосуда); 3) комплекс должен быть не сложным для понимания и применения в практическом здравоохранении.

Были разработаны комплексные методы оценки 2 составляющих ЦВР: цереброваскулярного резерва и ауторегуляторной способности артерий ГМ; предложены, обоснованы и рассчитаны коэффициенты и индексы. В комплекс оценки ЦВР были включены:

Показатели резерва МК:

- Параметры, характеризующие силу ответной реакции артерии:
 - коэффициент изменения скорости кровотока (КИС): абсолютный $\text{КИС}_{\text{абс.}} = V_2 / V_0$ или относительный $\text{КИС}_{\text{отн.}} = (V_2 - V_0) / V_0 \cdot 100\%$, где V_0 – исходная ЛСК в СМА (см/с), V_2 – ЛСК через 2 минуты ингаляции газов (см/с);
 - коэффициент, отражающий процессы констрикции или дилатации артерий: $\text{КИ } \text{RI}_{\text{отн.}} = (\text{RI}_2 - \text{RI}_0) / \text{RI}_0 \cdot 100\%$, где RI_0 – резистивный индекс в СМА исходно, RI_2 – резистивный индекс в СМА через 2 минуты ингаляции газов.
- Параметры, характеризующие скорость ответной реакции артерии во время предъявления тестовой нагрузки:
 - тестовая скорость изменения (ТСИ) ЛСК: $\text{ТСИ ЛСК} = (V_2 - V_0) / T$, где V_0 – исходная ЛСК в СМА (см/с), V_2 – ЛСК через 2 мин ингаляции (см/мин), T – время (мин).

Кроме того, были предложены, обоснованы и рассчитаны коэффициенты, позволяющие количественно оценить процессы восстановления ЛСК в артерии после нагрузочного теста (комплексная количественная оценка фазы ауторегуляции СМА).

Показатели ауторегуляции МК:

- Параметры, характеризующие восстановительную реакцию артерии:
 - индекс восстановления (ИВ) ЛСК: $\text{ИВ ЛСК} = V_0 / V_4$, где V_0 – исходная ЛСК в СМА (см/с), V_4 – ЛСК через 4 минуты от начала исследования (см/с);
 - скорость восстановления ЛСК: $\text{СВ ЛСК} = |(V_2 - V_4)| / T_v$, где V_2 – ЛСК через 2 минуты ингаляции (см/с), V_4 – ЛСК через 2 минуты после ингаляции (см/с), T_v – время контролируемого восстановления (мин).

АЛГОРИТМ ОТБОРА ИССЛЕДУЕМОГО ДЛЯ ОЦЕНКИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ РЕАКТИВНОСТИ

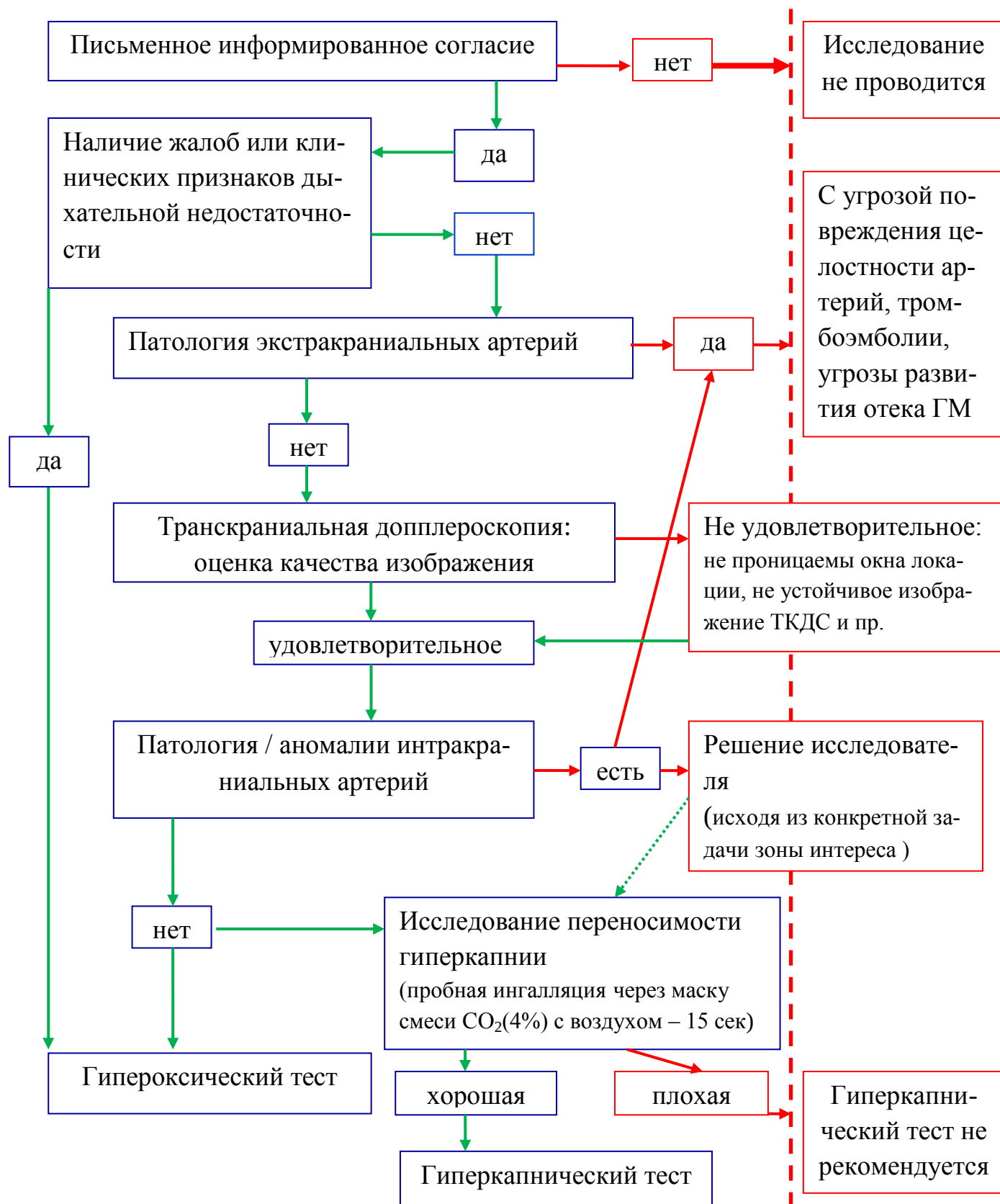


Рисунок 2. Алгоритм отбора исследуемого для оценки цереброваскулярной реактивности

Впервые был предложен, обоснован и рассчитан новый коэффициент - нормализованный к АД ответ резерва (НОР), который позволяет учитывать реакцию системного кровотока на пике тестовой нагрузки.

Коэффициент, учитывающий влияние изменения системного АД на резерв МК:

- нормализованный к АД ответ резерва (НОР): $\text{НОР} = (V_2 - V_0) / (V_0 * (\text{САД}_2 - \text{САД}_0))$, где V_0 – исходная ЛСК в СМА (см/с), V_2 – ЛСК через 2 минуты ингаляции (см/с), САД_0 – исходное систолическое АД (мм рт. ст.), САД_2 – систолическое АД через 2 минуты ингаляции (мм рт.ст.).

Важно отметить два обстоятельства: 1) предлагаемые комплексные методы оценки ЦВР носят количественный характер, содержит конкретные и четкие диагностические критерии; 2) предлагаемые коэффициенты и индексы, как в комплексе, так и отдельно, являются универсальными и могут применяться при оценке ЦВР с использованием любого вида нагрузочных тестов – физических, химических, включая медикаментозные, и психофизиологических стимулов.

Комплексные методы оценки состояния цереброваскулярной реактивности

Разработанные нами комплексные методы оценки ЦВР (патенты на изобретения РФ №№ 2351281 и 2351282) с использованием физиологических нагрузочных тестов, гипероксического и щадящего гиперкапнического ($\text{FiCO}_2 4\%$), включают следующие этапы:

1 этап – подготовка оборудования и определение исходных показателей. Подготовка к работе и тестирование оборудования для проведения оценки ЦВР проводится в соответствии с разработанной инструкцией по эксплуатации прибора. На лицо пациента лежащего на спине накладывают стерильную лицевую маску и, в течение 2 минут, с помощью волюметра, измеряют показатели внешнего дыхания – ЧД, ДО и МВЛ. Одновременно, проводят ТКДС артерий ГМ для регистрации исходных значений МК.

2 этап – проведение физиологических нагрузочных тестов. А. Гипероксический нагрузочный тест с кислородом ($\text{FiO}_2 100\%$). С помощью ротаметрических дозиметров устанавливают газоток O_2 (л/мин) в соответствии с результатами измерения МВЛ. Парциальное содержание кислорода во вдыхаемой смеси составляет 100%. Регистрирующим устройством фиксируют изменение показателей МК в СМА в течение 2 мин. Методом пульсоксиметрии контролируют насыщение крови кислородом, должное $\text{SpO}_2 = 99-100\%$. После прекращения подачи O_2 и перевода пациента на дыхание атмосферным воздухом, определяют время возврата показателей МК к исходным значениям.

Б. Гиперкапнический нагрузочный тест с двуокисью углерода ($\text{FiCO}_2 4\%$). Тест начинают после полного восстановления исходных показателей МК. С помощью ротаметрического дозиметра устанавливают газоток CO_2 (л/мин) в соответствии с результатами измерения МВЛ, добиваясь парциального содержания двуокиси углерода во вдыхаемой смеси 4%. Регистрирующим устройством фиксируют изменение показателей МК в СМА в течение 2 минут. После прекращения подачи CO_2 и перевода пациента на дыхание атмосферным воздухом, определяют время возврата показателей мозгового кровотока к исходным значениям. В течение всего исследования производят непрерывный контроль ЭКГ, АД, ЧД и SpO_2 . Время проведения теста составляет 4-5 минут.

3 этап. Обработка и анализ информации, оформление заключения. В процессе проведения исследования ЦВР заполняется разработанный «Протокол оценки цереброваскулярной реактивности при гипероксии и гиперкапнии», который, учитывая его универсальность, может использоваться при оценке ЦВР любой артерии бассейна ГМ. Рассчитывают параметры нагрузочных тестов и оценивают состояние ЦВР.

Критерии и диапазон нормальных значений цереброваскулярной реактивности, предлагаемые для оценки ЦВР, были определены на основании интерпретации результатов применения разработанных комплексных методов у здоровых добровольцев трех возрастных групп: 20-30 лет, 30-40, и старше 40 лет. Были определены пороговые значения показателей ЦВР, обеспечивающие нормальное состояние ЦВ (табл. 2).

Таблица 2. Пороговые значения показателей цереброваскулярной реактивности при проведении функциональных нагрузочных тестов у здоровых добровольцев

Показатели	Гипероксический тест			Гиперкапнический тест		
	20 - 30 лет	30 - 40 лет	>40 лет	20 - 30 лет	30 - 40 лет	>40 лет
КИСабс.	0,8±0,2	0,80±0,1	0,81±0,2	1,5±0,2	1,7±0,3	1,5±0,1^
КИСотн., %	-19,5±4,6	-20,4±3,5	-19,9±5,2	56,47±6,4	67,4±5,3	50,8±7,2&^
КИ RЮтн., %	-4,9±1,1	-5,4,1±1,2	-4,2,4±1,7	11,21±2,0	14,3±3,3	10,0±3,9&^
ТСИ ЛСК, см/с	8,8±1,3	10,1±1,8	8,5±1,9	23,04±6,2	22,9±5,6	13,2±3,6&^
ИВ ЛСК	1,05±0,10	1,13±0,13	1,07±0,10	0,92±0,17	0,98±0,08	0,96±0,09
СВ ЛСК, см/с	3,43±0,85	2,61±0,37	2,69±0,37	21,1±4,86	22,1±4,0	11,6±3,9&^
НОР, ед.	1,12±0,28	1,33±0,30	0,95±0,26	6,19±1,30	7,12±1,63	4,85±1,35^

Примечание: здесь и далее: ЛСК – линейная скорость кровотока, КИСабс. и КИСотн.- коэффициент изменения скорости абсолютный и относительный, КИ RЮтн. – коэффициент изменения резистивного индекса относительный, ТСИ - тестовая скорость изменения, ИВ - индекс восстановления, СВ - скорость восстановления, НОР - нормализованный к АД ответ резерва; данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение и минимум-максимум значений.

Гендерные особенности ауторегуляторных реакций артерий головного мозга и цереброваскулярного резерва. Для изучения гендерных особенностей исследование были включены 21 мужчина (47,7%) и 23 женщины (52,3%), группы не различались по возрасту - 32,7±10,2 лет и 31,9±12,6 лет $p=0,38$. При проведении сравнительного анализа значимые различия показателей ЦВР получены при проведении пробы с гиперкапнией (табл. 3).

Таблица 3. Параметры цереброваскулярной реактивности при проведении функциональных нагрузочных тестов в группах мужчин и женщин

Параметры	Гипероксия		Гиперкапния	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
КИСабс.	0,81±0,10	0,83±0,15	1,62±0,12	1,54±0,26*
КИСотн., %	-20,1±2,1	-19,9±2,6	62,1±8,6	53,9±15,2*
КИ RЮтн.	-18,2±2,4	-19,1±4,8	62,4±9,2	41,8±14,8*
ТСИ ЛСК, см/с за 1 мин	8,29±1,70	8,82±1,75	22,4±3,7	17,4±6,2*
ИВ ЛСК	1,05±0,10	1,11±0,15	0,96±0,05	0,95±0,16
СВ ЛСК, см/с за 1 мин	2,28±0,97	2,35±0,94	17,91±4,31	18,32±4,33
НОР, ед.	1,09±0,29	1,11±0,27	5,95±1,22	75,98±2,66

Примечание: отмечены статистически значимые различия: * $p<0,05$.

Заключение. Разработанные нами прибор и методы имеют целый ряд преимуществ, а именно: имитируют естественные возмущения реакций ГМ в физиологических условиях, при использовании эволюционно-привычных физиологических стимуляторов - CO_2 и O_2 ; раздражение быстро предъявляемо и снимаемо – время достижения тестовой концентрации газов не превышает 10 секунд, легко дозируемо по интенсивности и продолжительности, не обладает кумулятивным влиянием; не требуют применения дополнительного оборудования, увеличивающего стоимость исследования; предоставляют возможность изучения цереброваскулярного резерва и процессов ауторегуляции МК при активном и пассивном участии пациента, в том числе, в бессознательном состоянии; не инвазивны; позволяют проводить исследования многократно без ущерба здоровью пациента (отсутствует риск осложнений, лучевых нагрузок, побочных действий контрастных веществ); предоставляют возможность изучения функционального кровотока любой визуализируемой зоны с оценкой диапазона резерва различных его участков; позволяют проводить диагностику состояния ЦВР у пациентов в практическом здравоохранении, в том числе во время оказания неотложной помощи.

Предлагаемая комплексная универсальная система расчетов для двух противоположных реакций артерий может быть использована для любого сосуда; расчетные показатели

(коэффициенты и индексы), всесторонне характеризуют процессы ЦВР: фазы резерва - развития реакции при нагрузочном тесте и фазы ауторегуляции - периода восстановления, характеризуют силу и скорость ответной реакции, а также восстановление кровотока в магистральных артериях, отражая вазодилататорную или констрикторную способность артерий ГМ. Предлагаемый новый показатель – НОР позволяет учитывать реакцию системного кровотока, что важно при проведении теста с использованием ингаляции CO₂. Впервые были разработаны комплексные методы и протокол оценки ЦВР, определены нормальные значения показателей, проведена их повозрастная оценка и изучены гендерные особенности.

Оригинальный прибор и методы оценки ЦВР могут быть использованы для: выявления латентной цереброваскулярной недостаточности; прогнозирования вероятности развития осложнений АГ (энцефалопатия, острое нарушение мозгового кровообращения) и контроля безопасности и эффективности терапии; диагностики функциональных нарушений кровообращения ГМ; выявления дистальных ангиоспазмов; оценки степени нарушения функционального состояния МК при черепно-мозговой травме, инсульте и прогнозирования вероятности прогрессирования поражения ГМ; выбора рациональных методов лечения, определения показаний и тактики оперативных вмешательств при поражениях ГМ; оценки эффективности применения гиперкапнических тренировок и лечения пациентов с апноэ; определения функциональной доминантности полушарий ГМ; изучения нейропсихических реакций головного мозга и возможностей их коррекции в условиях гипер- и гипоксии.

Таким образом, потенциальные возможности практического применения разработанных методов оценки ЦВР выходят далеко за рамки нашего исследования. Мы полагаем, что их использование позволит прогнозировать развитие неблагоприятных явлений при заболеваниях ССС и ЦНС и их лечении, сократить количество осложнений, в том числе, риск смерти; предоставит дополнительные ресурсы для исследования адаптационных возможностей организма и мониторингирования состояния пациентов.

Цереброваскулярная реактивность у пациентов с артериальной гипертензией

Комплексная оценка состояния ЦВР у пациентов с АГ. В данный анализ были включены пациенты с АГ и ЗД. Клиническая характеристика пациентов, представлена в таблице 4.

Таблица 4. Клиническая характеристика пациентов

Параметры	Вся группа (n=168)	Мужчины (n=96) 57%	Женщины (n=72) 43%
Рост, см	167,6±7,8	171,9±6,5*	162,2±5,4*
Вес, кг	83,2±13,2	86,3±13,6	79,3±11,7*
Индекс массы тела (Кетле), кг/м ²	30,4±9,0	29,4±7,5	31,9±5,3
Офисное САД, мм рт.ст	162,4±29,5	161,4±28,9	163,6±30,0
Офисное ДАД, мм рт.ст	108,6±10,7	106,9±9,8	109,3±11,7
Офисная ЧСС, уд. в мин	72,3±9,8	75,0±11,0	69,2±7,4
Общий холестерин крови, ммоль/л	6,06±1,09	5,9±1,2	6,3±1,0*
Глюкоза крови, ммоль/л	4,91±0,93	5,0±0,8	4,7±0,5
Атеросклероз крупных артерий, %	12,6±7,9	14,2±8,4	15,4±7,6
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	142,6±18,6	141,8±20,5	143,1±17,8
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	92,8±12,4	92,6±13,0	92,9±10,6
Среднесуточная ЧСС, уд. в мин	71,3±7,9	71,1±9,3	71,6±6,8
Ночное снижение САД, мм рт. ст.	8,1±8,3	8,2±7,8	7,9±8,9
Ночное снижение ДАД, мм рт. ст.	9,3±7,8	9,3±7,7	9,3±8,0
Временной индекс САД, %	85,6±31,5	86,8±35,4	76,3±28,3
Временной индекс ДАД, %	78,7±27,2	79,7±30,2	75,8±24,2

Примечание: отмечены статистически значимые различия: * p<0,05

При сравнительном исследовании у пациентов с АГ не было выявлено статистически

значимых различий показателей объемной скорости кровотока в экстракраниальных артериях в сравнении с контрольной группой ЗД. При исследовании параметров ЦВР, были выявлены значимые изменения по сравнению со ЗД (табл. 5) - снижение силы и скорости реакций в обеих фазах - фазе резерва (изменения МК на предъявляемый тест) и в фазе ауторегуляции (периоде восстановления). Также было установлено снижение вазодилататорного ответа при гиперкапнии в виде статистически значимого изменения КИ резистивного индекса.

Таблица 5. Сравнение параметров цереброваскулярной реактивности при проведении функциональных нагрузочных тестов у здоровых добровольцев и пациентов с АГ

Показатели	Здоровые добровольцы		Пациенты	
	O ₂	CO ₂	O ₂	CO ₂
КИСабс.	0,79±0,16	1,53±0,23	0,84±0,09#	1,24±0,23#
КИСотн., %	-21,42±1,27	52,29±13,94	-11,32±2,30#	24,29±7,92#
КИ RIотн., %	-4,59±5,12	11,17±2,74	-3,26±2,12	2,56±0,38#
ТСИ ЛСК, см/с за 1 мин	8,99±1,61	19,71±5,42	6,24±1,12*	13,12±4,46
ИВ ЛСК	1,08±0,11	0,95±0,12	0,81±0,10	0,74±0,17
СВ ЛСК, см/с за 1 мин.	2,59±0,34	26,27±4,28	1,63±0,26*	18,84±5,28
НОР, ед.	1,10-2,86	5,26-8,14	0,54-1,12#	8,56-9,03*

Примечание: отмечены статистически значимые различия: * - $p < 0,05$, # - $p < 0,01$.

Классификация цереброваскулярной реактивности у пациентов с АГ. При анализе данных исследования ЦВР, представленных в предыдущем разделе, у пациентов с АГ были выявлены различные типы нарушения ответных и ауторегуляторных реакций на нагрузочные тесты. При оценке коэффициентов и индексов ЦВР, обращала на себя внимание неоднородность общей выборки по параметрам: КИСотн., КИСабс., ТСИ и ИВ. Для иллюстрации, того как были классифицированы параметры на рисунке 2 приведены этапы оценки общей выборки пациентов и каждой из совокупностей в генеральной выборке (на примере коэффициента относительного изменения скорости кровотока при гипероксии). Гистограммы значений КИСотн. при гипероксии характеризуют выборку здоровых добровольцев, где 90-й процентиль, равный -19,8% (округлен до целого значения для удобства использования нормального значения на практике до -20%) был принят за крайнюю точку нормального значения КИСотн. при гипероксии, а графики распределения выборки пациентов с АГ на группы демонстрируют достоверное разделение выборки на 3 различные совокупности: группа с нормальной реакцией (группа 3) - КИСотн. ЗД $\leq -20\%$ ($p=0,13$ при сравнении с группой ЗД); группа со снижением ответной реакции (группа 1) - КИСотн. более -20% ($p=0,00$) и группа с «извращенной» реакцией - отсутствием изменения или повышением ЛСК при гиперкапнии, где значения КИСотн. были близки к 0 ($p=0,00$). На следующем этапе статистического анализа был проведен дисперсионный анализ между тремя группами, продемонстрировавший статистически значимые различия между тремя группами ($p=0,00$). Аналогично был проведен статистический анализ всех значений параметров ЦВР, полученных в исследовании. Выявленные достоверные различия показателей ЦВР позволили разработать и предложить новую классификацию вариантов ЦВР у пациентов с АГ.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВАРИАНТОВ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ РЕАКТИВНОСТИ.

А) Варианты ЦВР у пациентов с АГ при проведении гипероксического теста:

1) Фаза резерва:

- *по силе реакции* (абсолютному или относительному изменению скорости кровотока): тип А – нормальная реакция (КИСотн. $\leq -20\%$); тип В – снижение ответной реакции ($-20\% < \text{КИСотн.} < 0\%$); тип С – «извращенная» реакция - отсутствие изменения или повышение ЛСК (КИСотн. $\geq 0\%$);
- *по скорости реакции:* нормальная реакция (ТСИ ЛСК $\leq -0,12$ см/с за 1с или $\leq -7,2$ см/с за 1 мин.); замедленная реакция (ТСИ ЛСК $> -0,12$ или $> -7,2$ см/с за 1 мин.).

2) Фаза ауторегуляции:

- по периоду восстановления: нормальное восстановление (ИВ ЛСК $\geq 1,0$); замедленное восстановление (ИВ ЛСК $< 1,0$).

Б) Варианты ЦВР у пациентов с АГ при проведении гиперкапнического теста:

1) Фаза резерва:

- по силе реакции (абсолютному или относительному изменению скорости кровотока): тип А – нормальная реакция ($50\% \leq \text{КИСотн.} < 70\%$); тип В – снижение ответной реакции ($\text{КИСотн.} < 50\%$); тип С – гиперергическая реакция - чрезмерное увеличение скорости кровотока ($\text{КИСотн.} \geq 70\%$);
- по скорости реакции: нормальная реакция ($15,0 \leq \text{ТСИ ЛСК} \leq 24,0$ см/с за 1 мин. или $0,25 \leq \text{ТСИ ЛС} \leq 0,40$ см/с за 1с); замедленная реакция ($\text{ТСИ ЛСК} < 15,0$ см/с за 1 мин. или $< 0,25$ см/с за 1с); ускоренная реакция ($\text{ТСИ ЛСК} > 24,0$ см/с за 1 мин. или $> 0,40$ см/с за 1с).

2) Фаза ауторегуляции:

- по периоду восстановления: нормальное восстановление (ИВ ЛСК $\geq 1,0$); замедленное восстановление (ИВ ЛСК $< 1,0$).

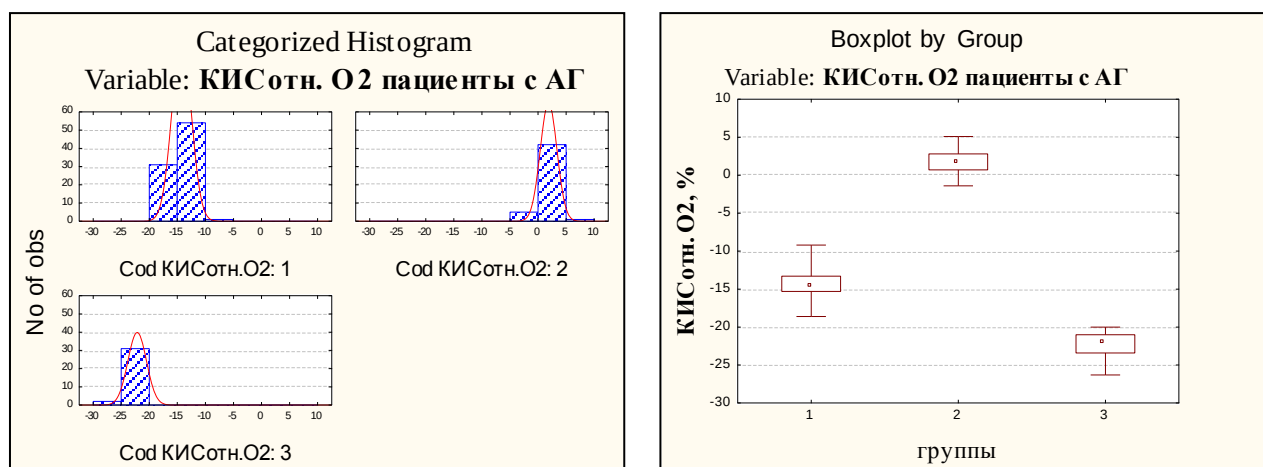


Рисунок 3. Распределение выборки пациентов на группы по значению КИСотн. и результаты дисперсионного анализа групп со сниженной (1), «извращенной» (2) и нормальной (3) реакциями артерий головного мозга у пациентов с АГ при гипероксии.

Особенности ЦВР у пациентов с АГ продолжительностью менее и более 5 лет, при сочетании АГ с СОАГС и у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Многообразие выявленных статистически значимых изменений параметров ЦВР в различных группах с АГ позволили провести сравнительный анализ частоты встречаемости различных видов нарушений с использованием разработанных методов оценки ЦВР и новой классификации. Пациенты были разделены на 4 группы: АГ с продолжительностью заболевания менее 5 лет ($n=36$) и более 5 лет ($n=64$); АГ в сочетании с СОАГС ($n=24$) и группа пациентов с РАГ ($n=40$). Группы пациентов были сопоставимы по заинтересованным параметрам, например, возрасту $48,6 \pm 5,4$; $49,2 \pm 8,9$; $51,7 \pm 8,9$ и $50,4 \pm 7,9$ лет, $p=0,61$ и др.

На рисунке 3 представлена частота встречаемости нарушений ЦВР по силе и скорости ответных реакций при нагрузочных тестах (фаза резерва). При проведении гипероксического теста статистически значимо снижается процентное соотношение нормальной реакции в группе АГ > 5 лет по сравнению с группой АГ < 5 лет ($\chi^2=17,53$, $p=0,000$ и $\chi^2=21,04$, $p=0,000$) и, соответственно, возрастает число случаев с патологическими типами реакции: значимо увеличивается число «извращенных» реакций ($\chi^2=72,3$, $p=0,000$). При присоединении к синдрому АГ СОАГС в 3 раза сокращается число нормальных реакций ($\chi^2=6,44$, $p=0,011$). Соотношение типов ЦВР меняется количественно в иную сторону, когда АГ становится резистентной к терапии: статистически значимо возрастает число встречаемости «извращенного» типа реакции ($\chi^2=30,50$, $p=0,000$). При гиперкапническом тесте статистически значимо снижается процентное соотношение нормальной реакции в группе АГ > 5 лет по сравнению с группой АГ < 5 лет ($\chi^2=20,48$, $p=0,000$ и $\chi^2=34,03$, $p=0,000$), и возрастает число случаев с па-

тологическими типами реакции: значительно увеличивается число сниженных реакций ($\chi^2=13,61$, $p=0,000$ и $\chi^2=5,04$, $p=0,005$), «извращенных» реакций ($\chi^2=88,10$, $p=0,000$) и «ускоренных» типов реакций ($\chi^2=92,01$, $p=0,000$). В группе пациентов с сочетанием АГ и СОАГС сила ответной реакции также меняется: более чем в 2 раза сокращается число нормальных реакций ($\chi^2=11,03$, $p=0,001$ и $\chi^2=4,88$, $p=0,027$ и высоко значимо - более чем в 5 раз - увеличивается число «извращенных» реакций ($\chi^2=30,29$, $p=0,000$ и $\chi^2=32,64$, $p=0,000$). При РАГ снижается частота нормальных реакций ($\chi^2=8,64$, $p=0,003$ и $\chi^2=2,0$, $p=0,157$) за счет, главным образом, увеличения числа ускоренной реакции ($\chi^2=68,82$, $p=0,000$).

При сравнительном анализе параметров постнагрузочного восстановления МК (рис. 4) выявлено нарушение ауторегуляторных процессов во всех 4-х группах со значимым увеличением числа нарушений восстановительной реакции.

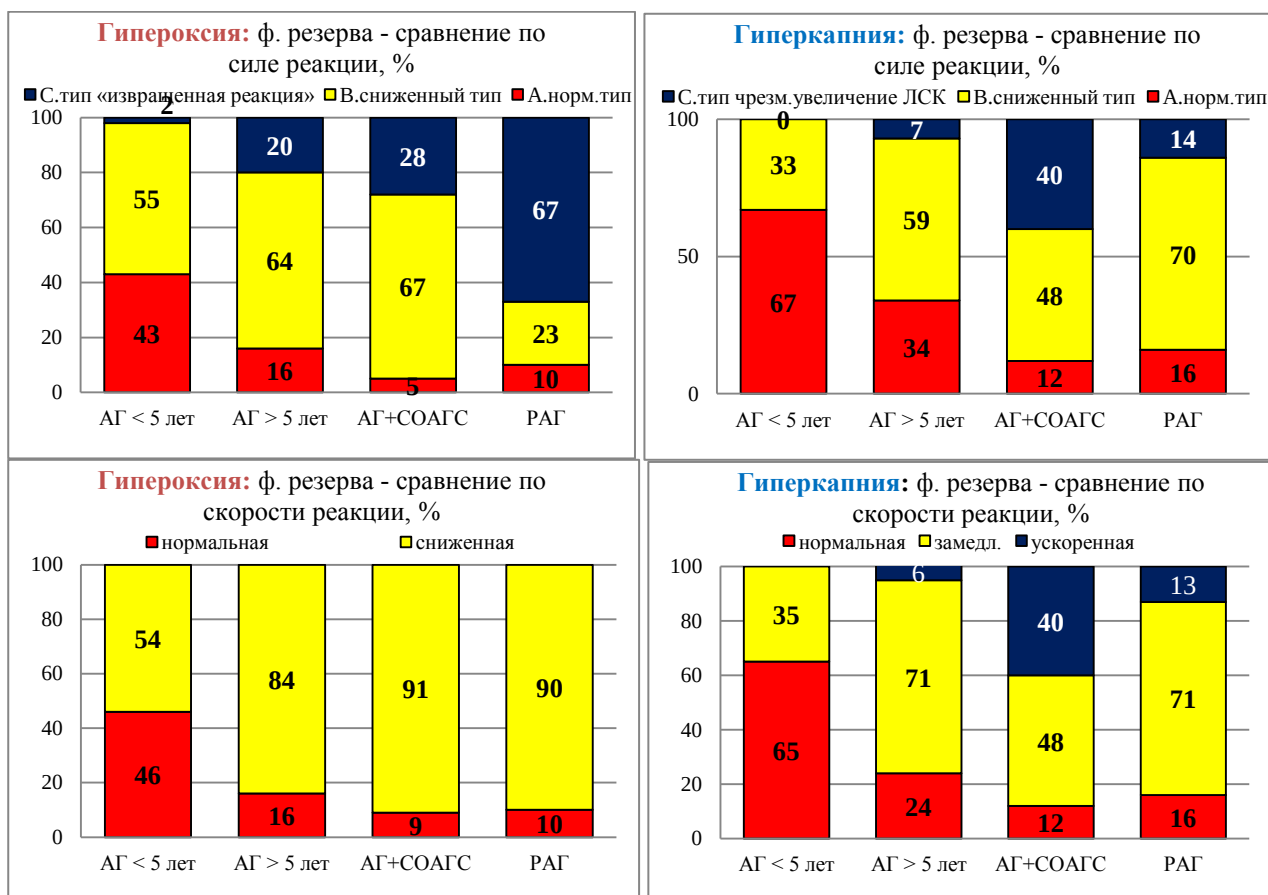


Рисунок 4. Сравнение параметров фазы резерва по изменению силы и скорости тестовой реакции ЦВР (классифицирующие параметры - КИСотн. и ТСИ ЛСК).

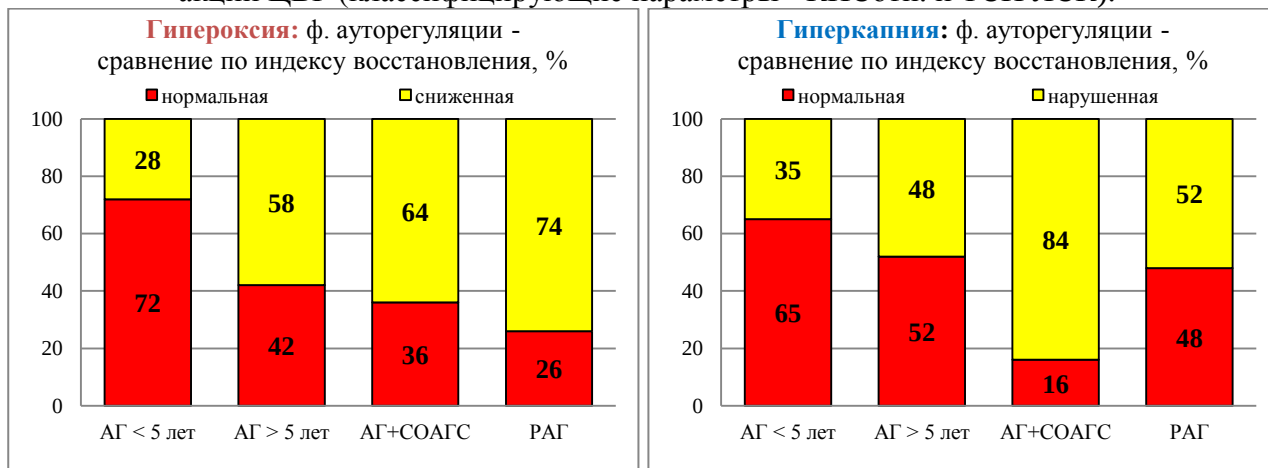


Рисунок 5. Сравнение параметров фазы восстановления по изменению силы ауторегуляторной реакции ЦВР (классифицирующий параметр – ИВ ЛСК).

Суммируя все сказанное выше, в данном фрагменте исследования было установлено, что у пациентов с АГ определяются значимые изменения коэффициентов и индексов ЦВР по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев - снижение силы и скорости реакций в обеих фазах, характеризующих ЦВР – как в фазе резерва, так и в фазе ауторегуляции. У пациентов с АГ были выявлены различные типы нарушения ответных и ауторегуляторных реакций на нагрузочные тесты. На основании интерпретации коэффициентов и индексов ЦВР была разработана классификация, учитывающая не только изменения ЛСК, но и скорость ответа артерии на предъявляемый тест, и критерии оценки фазы ауторегуляции. При сравнительном анализе ЦВР в группах пациентов с различной длительностью АГ, РАГ и сочетании АГ с СОАГС было установлено, что в каждой из этих групп определялся целый комплекс нарушений ЦВР касающийся, как фазы изменения МК в ответ на нагрузочные тесты гипероксии или гиперкапнии, так и фазы восстановления после прекращения действия нагрузочных стимулов. Частота встречаемости патологических реакций цереброваскулярного резерва и ауторегуляции возрастала от группы АГ с длительностью заболевания менее 5 лет к группам: АГ более 5 лет, при сочетании АГ с СОАГС и РАГ.

Цереброваскулярная реактивность и ауторегуляция периферических артерий

Характеристики ЦВР и ауторегуляции периферических артерий у пациентов с АГ в зависимости от уровня АД и суточного ритма. В исследование были включены 124 пациента с АГ. Пациенты с нарушением суточного ритма АД по типу non-dipper и night-picker имели статистически значимые различия параметров резерва и ауторегуляции МК: КИС, замедление тестовой скорости при гипероксии и гиперкапнии, снижение ИВ ЛСК при гиперкапнии (табл. 6). Была установлена связь между показателями нормализованного ауторегуляторного ответа и уровнем САД за сутки и в ночное время ($r=0,49$, $p=0,012$ и $r=0,39$, $p=0,042$). Так же было обнаружено, что у пациентов с длительным стажем заболевания (более 5 лет) существует статистически значимая связь коэффициента НОР с ночным снижением АД ($r=0,34$ $p=0,031$). Пациенты с нарушением суточного ритма АД по типу non-dipper и night-picker в этой подгруппе составляли значимое большинство (76%), тогда как в группе с нормальным типом они встречались в 21% случаев $\chi^2=60,6$ $p=0,000$.

Таблица 6. Показатели цереброваскулярной реактивности у пациентов с АГ и различными суточными профилями АД на фоне гипероксического и гиперкапнического тестов

Показатели	Тип профиля АД – dipper (n=86)		Тип профиля АД – non-dipper и night-picker (n=27)		Тип профиля АД – over-dipper (n=11)	
	O ₂	CO ₂	O ₂	CO ₂	O ₂	CO ₂
КИСабс.	0,88±0,08	1,36±0,31	0,96±0,13*	1,21±0,13*	0,89±0,10	1,30±0,21
КИСотн., %	-6,28±0,05	36,42±2,55	-4,82±0,02*	17,21±2,6*	-6,31±0,11	30,40±3,64
ТСИ ЛСК, см/с	7,12±0,92	15,60±2,34	5,89±0,89*	11,12±4,6*	7,10±0,94	15,62±2,38
ИВ ЛСК	0,84±0,10	0,79±0,06	0,80±0,11	0,70±0,08*	0,71±0,09	0,69±0,06#
СВ ЛСК, см/с	1,84±0,13	20,92±3,62	1,58±0,13	17,02±3,21	1,52±0,11	18,25±2,61#
НОР, ед.	0,54-1,14	7,61-8,82	0,54-1,11	8,78-9,03	0,52-1,16	7,67-8,71

Примечание: отмечены статистически значимые различия: * - $p < 0,05$ при сравнении параметров в группах dipper и non-dipper и night-picker; # - $p < 0,05$ при сравнении параметров в группах dipper и over –dipper.

При проверке гипотезы о влиянии уровня АД и его суточного ритма на ауторегуляторную функцию периферических сосудов, были получены следующие результаты: у пациентов с АГ способность артерии увеличивать диаметр, при проведении пробы с реактивной гиперемией, была снижена до $6,5 \pm 1,3\%$, показатель чувствительности эндотелия к напряжению сдвига - коэффициент $K=0,06$ (0,05-0,08 95% ДИ) в ответ на изменение напряжение сдвига на эндотелии $\Delta\tau=0,08 \pm 0,02$, что в два раза меньше нормальных показателей. При проведении пробы с нитроглицерином, прирост диаметра составил $16,9 \pm 2,8\%$. Связь нарушений ЭЗВД сосудов с суточным ритмом наглядно демонстрируют показатели эндотелиального от-

вета артерии в группах с достаточным (группа 1) и сниженным (группа 2) уровнем суточного индекса АД (табл. 7). Эндотелиальная вазодилататорная способность имеет достоверные различия в группах *dippers* (группа 1) и *non-dippers* (группа 2), как по САД, так и по ДАД. У пациентов с выраженной степенью ночного снижения АД и ЧСС показатели ЭЗВД достоверно выше, чем у пациентов с нарушением суточного ритма.

Таблица 7. Показатели эндотелий зависимой вазодилатации у пациентов с нормальным и сниженным уровнями суточного индекса АД

Суточный индекс	Показатели	1 группа n ₁ =96	2 группа n ₂ =32	p
САД	Прирост диаметра плечевой артерии, %	7,6±2,0	3,5±1,8	0,000
	Коэффициент чувствительности к напряжению сдвига эндотелия	0,07±0,05	0,04±0,05	0,008
ДАД	Прирост диаметра плечевой артерии, %	5,2±2,0	3,2±0,8	0,000
	Коэффициент чувствительности к напряжению сдвига эндотелия	0,06±0,05	0,05±0,06	0,543

Примечание: 1 группа – *dippers*, 2 группа - *non-dippers*, n₁ - количество пациентов с уровнем суточного индекса > 10%, n₂ - количество пациентов с уровнем суточного индекса < 10%.

При сопоставлении параметров АД и ответной реакции плечевой артерии на изменение напряжения сдвига на эндотелии была выявлена обратная корреляционная связь с офисным САД $r=-0,41$, $p=0,008$, между нарушением прироста диаметра артерии в ответ на изменение кровотока и уровнем АД по данным СМАД: с САД/ДАД $r=-0,55/-0,46$ $p=0,006/0,01$, соответственно и с нагрузкой давлением. Выявлена статистически значимая связь прироста диаметра артерии на пробе с гиперемией и коэффициента чувствительности эндотелия с суточным ритмом (индексом) давления: 0,36/0,31 $p=0,06/0,018$ и 0,43/0,40 $p=0,009/0,11$. Таким образом, было установлено, что чем более выражено нарушение суточного ритма, тем значительнее нарушения эндотелиальной функции артерий.

Влияние блокаторов рецепторов ангиотензина II на состояние цереброваскулярной реактивности и ауторегуляцию периферических артерий у пациентов с АГ

В рандомизированное сравнительное проспективное исследование были включены пациенты в возрасте 52,4±9,7 лет (n=43), ранее не получавших регулярно антигипертензивную терапию, без признаков неврологического дефицита. Методом случайных чисел были сформированы 3 группы: пациенты 1 группы (n=17) принимали эпросартана мезилат в дозе 600 мг/сутки, пациенты 2 группы (n=12) - азилсартана медоксомил в дозе 40 мг/сутки и пациенты 3 группы (n=14) – валсартан 160 мг/сутки. Исследование состояло из 5 периодов наблюдения и 5 контрольных визитов пациентов. До лечения в группах исследуемых пациентов наблюдались умеренные нарушения ЦВР и вазомоторной регуляции ПЛА. После терапии наблюдалось значимое снижение АД и изменение показателей реактивности сосудов в сторону нормализации реакций (табл. 8). Сравнительная оценка динамики АД на фоне лечения эпросартаном, азилсартаном и валсартаном, показателей ЦВР и реактивности периферических артерий не выявили существенных преимуществ какого либо из сартанов.

Статистически значимая положительная динамика параметров ЦВР наблюдалась при гипероксической пробе. Параметры ЦВР при гиперкапническом тесте практически не изменялись, за исключением фазы ауторегуляции для групп лечения азилсартаном и валсартаном. Показатель НОР при гиперкапнии изменялся в положительную сторону во всех группах. Преимуществ, какого либо из сартанов, получено не было. Равный эффект влияния на реактивность отчасти объясним сопоставимой антигипертензивной эффективностью и, без сомнения, общим механизмом действия препаратов данной группы: через блокаду РААС, снижение вазоконстрикции и активности СНС. Таким образом, блокаторы рецепторов ангиотензина II наряду со значимым антигипертензивным эффектом способны с равной эффективностью положительно влиять на параметры ЦВР и показатели ЭЗВД артерий.

Таблица 8. Сравнительная характеристика параметров АД, цереброваскулярной реактивности и ауторегуляции периферических артерий исходно и после терапии эпросартаном, азилсартаном и валсартаном

Параметры	1 группа		2 группа		3 группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	149,5±12,0	137,9±11,8*	146,5±11,0	132,9±10,1*	148,0±12,6&	134,8±11,4*#
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	94,2±8,5	84,7±8,9*	92,9±7,8	81,6±7,8*	93,1±8,1&	82,1±7,6*#
КИСотн. O ₂ , %	-8,22±2,20	-14,52±3,23*	-9,52±3,44	-15,22±2,13*	-8,51±1,94&	-16,11±4,21#*
ТСИ ЛСК O ₂ , см/с в мин	7,75±1,14	9,25±1,31*	8,24±1,16	8,55±1,61	8,26±1,07&	8,62±1,61#
ИВ ЛСК O ₂	0,91±0,12	1,00±0,10	0,94±0,14	1,02±0,11	0,91±0,08&	0,96±0,11#
СВ ЛСК O ₂ , см/с в мин	1,83±0,26	2,29±0,34	1,87±0,23	2,29±0,34	1,60±0,29&	2,49±0,34*#
НОР O ₂ , ед.	0,56-1,16	0,89-2,32*	0,54-1,12	0,98-2,16*	0,53-1,14&	1,12-2,71*#
КИСотн. CO ₂ , %	37,88±7,96	49,29±16,94	34,29±7,91	41,29±13,22	47,59±17,22&	52,29±13,94
ТСИ ЛСК CO ₂ , см/с в мин	16,16±4,52	18,72±5,32	14,14±4,46	17,71±5,11	13,12±4,36&	15,91±8,03#
ИВ ЛСК CO ₂	0,82±0,18	0,86±0,12	0,76±0,16	0,91±0,12*	0,74±0,15&	0,95±0,12*#
СВ ЛСК CO ₂ , см/с в мин	18,74±5,24	-19,27±4,56	18,84±5,31	26,12±4,12*	18,94±5,28&	25,11±4,17*#
НОР CO ₂ , ед.	8,56-9,03	5,16-9,00*	8,55-9,04	4,88-8,03*	8,54-9,05&	5,60-7,42*#
Прирост диаметра ПА на пробе с гиперемией, %	6,62±1,56	7,61±1,45*	6,51±1,35	9,6±1,64*	6,22±1,31&	7,85±1,96*#
Прирост диаметра плечевой артерии на пробе с нитроглицерином, %	15,4±1,9	16,4±1,7	15,5±2,8	17,4±2,5	16,1±2,1&	18,4±3,9#

Примечания: данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение и минимум-максимум значений;

1. * - $p < 0,05$ при сравнении групп до и после лечения, & - $p > 0,05$ при сравнении значений 3-х групп исходно, # - $p > 0,05$ при сравнении значений 3-х групп после лечения.

Характеристики ЦВР и ауторегуляции периферических артерий у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и факторов риска сердечно-сосудистых осложнений

Курение табака. В анализ были включены 46 (75% мужчин) курильщиков и 58 (70% мужчин) не курящих пациентов с АГ, сопоставимые по возрасту ($51,2 \pm 9,6$ и $52,4 \pm 10,2$ лет $p=0,38$), продолжительности АГ ($5,4 \pm 1,2$ и $6,1 \pm 2,6$ лет $p=0,24$), антропометрическим показателям ИМТ $30,1 \pm 3,8$ и $29,8 \pm 3,6$ кг/м² $p=0,42$), уровню АД ($158,2 \pm 12,6/97 \pm 19,8$ и $156,4 \pm 16,2/98,7 \pm 16,5$ мм рт. ст.). Были сравнимы показатели ОСК экстракраниальных артерий. У курильщиков с устойчивой АГ были выявлены изменения: КИСабс.СО₂ ($1,01 \pm 0,22$), ИВСО₂ ($0,64 \pm 0,09$) и НОРСО₂ ($7,94 \pm 0,17$) по сравнению с не курящими ($1,32 \pm 0,21$ $p=0,034$, $1,16 \pm 0,12$ $p=0,00$, $5,28 \pm 1,91$ $p=0,01$ соответственно), что свидетельствовало о большем снижении чувствительности СМА к гиперкапнии и повреждении ауторегуляторных возможностей у курильщиков по сравнению с некурящими гипертониками, у которых эти параметры так же нарушены. Выраженная гипертензивная реакция у курильщиков приводила к формированию более высокого НОР. Снижение параметров ЦВР может быть объяснимо повреждением эндотелий зависимой дилатации артерий на фоне хронической интоксикации никотином. В качестве доказательства нами получено значимое снижение ЭЗВД у курильщиков $3,8(2,9-4,1)\%$ по сравнению с некурящими гипертониками $7,6(5,6-8,4)$, $p=0,002$.

Избыточная масса тела. Проведен анализ параметров ЦВР у пациентов с избыточной массой тела ($n=39$, из них мужчины 42%) и нормальной ($n=22$, из них мужчины 39%), ИМТ составлял $32,6(30,1-36,2)$ г/м² и $27,6(24,9-29,8)$ г/м² соответственно. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, продолжительности АГ; имели соотносимую толщину ИМК, уровень глюкозы крови $5,2(5,0-5,6)$ ммоль/л и $5,1(4,9-5,5)$ ($p=0,21$). Параметры ЦВР не имели статистически значимых различий (табл. 9), при соотносимых значениях ОСК экстракраниальных артерий.

Таблица 9. Показатели ЦВР пациентов с АГ и нормальной или избыточной массой тела при проведении функциональных нагрузочных тестов

Показатели	Пациенты с АГ и нормальной массой тела		Пациенты с АГ и избыточной массой тела	
	O ₂	CO ₂	O ₂	CO ₂
КИСабс.	$0,92 \pm 0,10$	$1,24 \pm 0,26$	$0,95 \pm 0,11$	$1,25 \pm 0,21$
КИСотн., %	$-6,02 \pm 2,10$	$24,03 \pm 4,02$	$-4,52 \pm 2,30$	$24,69 \pm 1,81$
ТСИ ЛСК, см/с за 1 мин	$7,12 \pm 2,21$	$14,16 \pm 4,36$	$6,58 \pm 1,82$	$12,12 \pm 4,81$
ИВ ЛСК	$0,87 \pm 0,10$	$0,72 \pm 0,15$	$0,84 \pm 0,11$	$0,72 \pm 0,18$
СВ ЛСК, см/с за 1 мин	$1,59 \pm 0,24$	$18,18 \pm 5,27$	$1,56 \pm 0,24$	$18,21 \pm 5,26$
НОР, ед.	$0,54-1,14$	$8,56-9,11$	$0,53-1,18$	$8,52-9,16$

Примечание: * - $p < 0,05$ и # - $p < 0,01$ - статистически значимые различия.

Статистически значимых различий параметров ЭЗВД в исследуемых группах не было выявлено, таким образом, в нашем клиническом исследовании было продемонстрировано, что само по себе повышение массы тела, не сопряженное с повышением уровня глюкозы, СОАГС, сахарным диабетом не сопровождается дополнительным ухудшением параметров ЦВР и ЭЗВД у пациентов с АГ.

Атеросклероз. В анализ были включены 83 (62% мужчин) пациентов с АГ и признаками атеросклероза СА $< 50\%$. При анализе распределения значений было определено по две совокупности распадающихся значений по параметрам КИСабс.О₂ и величине относительного изменения диаметра ПЛА. Пациенты с АГ и атеросклерозом были разделены на 2 группы по признаку величины стеноза СА: 1 группа – стеноз СА Ме 10% и минимум-максимум (5-28)% ($n=58$) и 2 группа - стеноз СА Ме 36% и минимум-максимум (30-50)% ($n=27$). Группы были сопоставимы по независимым показателям. Статистически значимые различия для исследуемых групп были определены по параметрам КИСотн. О₂ ($-6,74 \pm 2,12$ и $-4,61 \pm 1,49$ $p < 0,05$) и изменению диаметра ПЛА при проведении пробы с реактивной гиперемией ΔD в

гр. $6,9 \pm 1,0$ и $5,2 \pm 0,6$ $p=0,038$. В первой группе не было обнаружено значимой корреляции между параметрами ЦВР (КИСабс. O_2) и процентом стенозирования общей $r=0,21$, $p=0,16$ и внутренней сонных артерий $r=0,13$, $p=0,36$. Во 2 группе была отмечена слабая статистически значимая зависимость между КИСабс. O_2 и степенью стеноза СА: $r=0,31$, $p=0,066$, $r=0,38$, $p=0,058$. Аналогичные результаты были получены при исследовании ауторегуляции периферических артерий: для коэффициента изменения диаметра ПА при увеличении напряжения сдвига на эндотелии током крови стабильной заданной величины в 1 группе - $r=0,18$, $p=0,21$ и во 2 группе - $r=0,31$, $p=0,041$.

Иллюстрацией высокой практической значимости и необходимости изучения сосудистой реактивности и определения степени ее повреждения является анализ определения прогностического значения (возможности использования) данных о состоянии ауторегуляции кровотока в периферических артериях для оценки функциональной состоятельности артерии, как кондуита при аортокоронарном шунтировании. Для проведения данного фрагмента исследования была сформирована отдельная группа пациентов с гемодинамически значимым атеросклерозом коронарных артерий ($n=34$). Было проведено исследование состояния периферической и центральной ауторегуляции артерий. Одной из целей исследования была оценка возможности использования полученных данных для практического применения - выбора перспективного сосуда - кондуита для использования при аортокоронарном шунтировании. По результатам предоперационного обследования пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа ($n=11$) - с сохраненной ЭЗВД радиальной артерии - $\Delta D \geq 8\%$ ($12,96 \pm 2,11$) и 2 группа ($n=23$) - с нарушенной ЭЗВД радиальной артерии - $\Delta D < 8\%$ ($4,57 \pm 1,92$) $U=1,0$ $Z=2,5$, $p=0,01$. Из 2 группы рандомизацией методом случайных чисел была сформирована группа 2а ($n=12$), пациенты которой далее принимали блокатор Са-каналов - лерканидипин 5-10 мг в течение 4-7 дней, затем проводилось повторная оценка ЭЗВД ЛА. Группы были сопоставимы по антропометрическим и клиническим параметрам.

Было выявлено, что в тех случаях, когда при УЗИ ЛА после теста с РГ регистрируется выраженное увеличение артерии, при исследовании фрагмента этого сосуда *in situ* во всех случаях было зарегистрировано снижение тонуса сосудистой стенки $U=1,0$ $Z=-2,3$, $p=0,021$ (рис.7) и выявлено значимое различие уровней концентрации оксида азота артериальной крови при интраоперационном исследовании ($p=0,032$). В группе 2а, с выявленной исходно сниженной вазодилататорной активностью ЛА - $\Delta D=4,36 \pm 1,89\%$, она значимо увеличилась при лечении лерканидипином (2,5-5мг/сут.) до $\Delta D 11,32 \pm 2,22\%$ ($p=0,02$) и при определении тонических свойств ЛА тонус артерии находился в диапазоне от -1,68 до -3,9 мм. Была выявлена значимая связь между параметрами тонической способности сегмента ЛА (95%ДИ 0,99-0,09мм) и ЭЗВД (95%ДИ 5,97-12,00%) $r=-0,87$ $p=0,001$. Эта зависимость сохранялась значимой после проведения анализа множественной линейной регрессии при введении наиболее значимых параметров для данных групп пациентов: $R=0,87$, $F=7,2$, $\text{beta возраст}=0,11$, $\text{beta вес}=-0,12$, $\text{beta тонус}=-0,86$ $p=0,015$.

Заключение. В данном фрагменте нашего исследования было установлено, что, несмотря на отсутствие различий показателей объемной скорости кровотока в экстракраниальных, линейной скорости кровотока в интракраниальных и периферических артериях пациентов с АГ и здоровых добровольцев при исследовании данных показателей в покое, при проведении функциональных нагрузочных тестов у пациентов с АГ выявляются значимые функциональные нарушения резервных возможностей и ауторегуляторных процессов. Полученные результаты могут объяснять отдельные механизмы формирования риска ССО и дать ответ на вопрос - почему при равном наборе известных факторов риска, пациенты имеют разные шансы развития осложнений.

При исследовании пациентов с АГ и факторами риска ССЗ были получены данные о значительном снижении цереброваскулярного резерва и ауторегуляции мозгового кровотока у курильщиков и значимом изменении показателей реактивности артерий при формировании атеросклероза с сужением просвета крупных магистральных артерий более 30%. Было обнаружено, что увеличение массы тела без сопутствующих нарушений углеводного обмена не

влияет на показатели реактивности артерий, как ГМ, так и периферических.

Установленная связь между ухудшением показателей ЦВР (НОР при гипероксии и гиперкапнии) и уровнем САД по данным СМАД и обнаруженный факт, что пациенты с нарушениями суточного ритма и высокими значениями временного индекса САД в ночные часы имеют значимо худшие показатели резерва и ауторегуляции мозгового кровотока, объясняют ведущую роль повышения САД и нарушение суточного профиля АД в развитии мозговых инсультов. Кроме того, в исследовании впервые было установлено, что у пациентов с противоположно направленными реакциями средний уровень АД был выше, а суточный индекс ниже в сравнении с пациентами, которые имели нормальную или просто сниженную реакции ответа на нагрузочные тесты. В группах с нарушениями суточного профиля по типу non-dipper и night-picker «извращенные» типы реакции встречались в 3,6 раза чаще. Полученные данные позволяют полагать, что извращенный тип реакции формируется при более неблагоприятном течении гипертензии. В целом, факт обнаружения корреляций между уровнем АД и параметрами его суточного индекса с показателями не только ЦВР, но и ЭЗВД резистивных артерий всего организма, позволяет сделать обоснованное заключение - более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений при повышении АД и нарушении его суточного ритма реализуется через ранние повреждения ЭЗВД и ЦВР.

Оптимистичным является установленный факт, что блокаторы рецепторов ангиотензина II, а именно эпросартана мезилат, азилсартана медоксомил и валсартан, при применении средних доз, способны с равной эффективностью положительно влиять на параметры ЦВР и показатели ЭЗВД периферических артерий.

Исследование показало, что изучение состояния реактивности артерий имеет не только теоретическое значение, но и может иметь выход в широкую медицинскую практику кардиологов и кардиохирургов, в частности, для предоперационного прогнозирования состоятельности кондуита при аортокоронарном шунтировании. В исследовании установлено, что снижение прироста диаметра лучевой артерии при тестировании ЭЗВД до 8% свидетельствует об утрате вазодилаторной функции артерии и высокой готовности к спазму шунта, что позволяет прогнозировать исход операции и успешность реваскуляризации миокарда.

Цереброваскулярная реактивность и ауторегуляция кровотока в периферических артериях в отдельных группах пациентов с артериальной гипертензией

Пациенты АГ молодого возраста. Для выполнения данного фрагмента исследования были сформированы 2 группы – группа пациентов с АГ молодого возраста (группа АГ в возрасте 18-36 лет, n=32) и сопоставимая группа сравнения (ЗД n=27). У молодых пациентов с АГ, по сравнению со ЗД, при гипероксии наблюдалось статистически значимое изменение показателей фазы резерва: снижение силы реакции, замедление скоростей ответа на предъявляемое раздражение. На гиперкапнию не происходило значимого нарушения ответной реакции, но были получены значимые различия НОР. Была выявлена слабая статистически значимая разница ЭЗВД плечевой артерии между ЗД и пациентами с АГ – $10,2 \pm 4,8\%$ и $8,8 \pm 4,9\%$ $p=0,071$; не были обнаружены различия показателей ЭНВД – $17,8 \pm 2,6\%$ и $16,6 \pm 3,6\%$, показатель изменения напряжения сдвига на эндотелии составлял $K_{ЗД}=0,07$ (0,05-0,08) и $K_{пациентов}=0,06$ (0,04-0,08) $p=0,086$.

В группе пациентов молодого возраста 11 человек (1 группа) – по данным СМАД имели нормальные значения: ср.суточное – $124,2 \pm 7,7/72,2 \pm 6,4$ мм рт.ст., ср.дневное $132,6 \pm 6,2/84,2 \pm 9,4$ мм рт.ст.), офисные измерения в условиях клиники колебались $146,4 \pm 5,2/89,2 \pm 4,4$ мм рт.ст. и 21 человек (2 группа), имели устойчивое повышение АД по данным СМАД (ср.суточное – $136,2 \pm 8,6/86,4 \pm 12,3$ мм рт.ст., ср.дневное $144,6 \pm 5,6/88,6 \pm 9,2$ мм рт.ст.) и офисные значения $147,1 \pm 6,4/93,3 \pm 6,1$ мм рт.ст.

При исследовании ЦВР у пациентов 1-й группы (табл. 10) не изменялись коэффициенты, отражавшие дилататорный или констрикторный эффекты ауторегуляции, но были снижены коэффициенты изменения ЛСК по СМА и нормализованный ответ резерва в условиях гипероксии. В группе 2, в той или иной степени, были изменены уже большинство показателей резерва, как на фоне гипероксии, так и при гиперкапнии.

Таблица 10. Показатели цереброваскулярной реактивности в группах молодых здоровых добровольцев и пациентов с устойчивым и не устойчивым повышением АД

Показатели	Здоровые добровольцы		1 группа		2 группа	
	O ₂	CO ₂	O ₂	CO ₂	O ₂	CO ₂
КИСабс.	0,79±0,16	1,53±0,23	0,83±0,12*	1,46±0,34	0,96±0,13*	1,32±0,13*
КИСотн., %	-19,90±3,13	52,29±13,94	-17,8±1,42*	46,21±3,97	-14,1±2,12*	32,43±9,88*
КИ RЮтн.	-4,8±0,8	11,21±2,03	-4,7±0,9	10,16±1,62	-4,0±0,6*	4,28±2,4*
ИБ ЛСК	1,12±0,11	0,95±0,12	1,12±0,10	0,96±0,20	1,08±0,08*	0,93±0,14*
НОР, ед.	1,10-2,86	5,26-8,14	1,02-2,56	8,56-8,78*	0,58-1,12*	8,68-9,03#

Примечание: * - $p < 0,05$ значимость различия: при сравнении здоровых добровольцев и групп 1 или 2, # - $p < 0,05$ при сравнении параметров между группами 1и 2.

Данные функциональных нарушений подтвердились и МРТ-признаками дисциркуляторных нарушений, которые встречались во 2-й группе чаще, чем в первой - в виде расширения субарахноидальных пространств 34,5% и 6,6% $\chi^2=23,6$ Fisher exact $p = 0,000$, расширения боковых желудочков 17,2% и 6% $\chi^2=5,94$ Fisher exact $p = 0,013$. По данным литературы (В.Ф. Мордовин и соавт., 2011) эти МРТ-признаки дисциркуляторных расстройств у пациентов с более длительным стажем АГ встречаются чаще, что так же подтверждает наблюдаемую стадийность формирования нарушений, в которых, вероятно, участвуют механизмы этапного повреждения ЦВР.

Пациенты с АГ и синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна. По результатам полисомнографического исследования в зависимости от наличия критериев СОАГС было сформировано 2 группы. В группу АГ+СОАГС вошли больные с АГ в сочетании с эпизодами апноэ/гипопноэ сна ($n=45$) легкой и средней степеней тяжести СОАГС. Группу сравнения (АГ) составили больные с АГ без нарушений дыхания во время сна ($n=42$). Группа сравнения была выбрана из общего числа обследованных пациентов с АГ, соотносимых по антропологическим показателям, длительности АГ, клиническим и биохимическим показателям анализов, объемным скоростям кровотока ГМ и другим показателям.

При исследовании ЦВР было отмечено, что у большинства пациентов группы АГ+СОАГС наблюдается парадоксальная реакция увеличения скоростных показателей во время гиперкапнии со статистически значимыми их отличиями на высоте теста. В целом, в группе СОАГС+АГ выявлена аномальная сосудистая реакция в виде усиления гиперкапнической реакции с выраженным приростом ЛСК по СМА и, соответственно, увеличением тестовой скорости изменения ЛСК, но с замедлением процессов восстановления кровотока (табл. 11). При оценке состояния ЭЗВД Пла выявлено статистически значимое различие показателей реактивности периферической артерии в группах АГ и АГ+СОАГС: $7,2 \pm 2,1\%$ и $5,1 \pm 2,0\%$, $p=0,027$ и 95% ДИ К 0,07 (0,06-0,08) и 0,05 (0,04-0,08) $p=0,019$ соответственно.

Таблица 11. Показатели ЦВР при нагрузочных тестах в группах пациентов с АГ и сочетании АГ с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна

Показатели	Группы пациентов				p	
	АГ+СОАГС		Группа АГ			
	O ₂	CO ₂	O ₂	CO ₂	O ₂	CO ₂
КИСабс.	0,97±0,13	1,67±0,36	0,90±0,16	1,25±0,23	0,062	0,021
КИСотн., %	-4,18±2,03	65,51±3,95	-8,11±2,87	25,03±6,43	0,071	0,009
ТСИ ЛСК, см/с 1 мин	5,11±1,13	19,20±3,21	7,24±1,11	13,12±3,92	0,084	0,041
ИБ ЛСК	0,80±0,16	0,85±0,20	0,82±0,18	0,87±0,09	0,383	0,031
СВ ЛСК, см/с 1 мин	1,71±0,28	16,12±4,28	1,81±0,21	18,72±5,24	0,262	0,060
НОР, ед.	0,54-1,12	12,86-20,72	0,58-1,22	8,61-9,02	0,191	0,002

Примечания: p – коэффициент значимости различий.

Пациенты с РАГ. В исследование было включено 73 пациента с резистентной АГ на

фоне комбинированной фармакотерапии. Данная группа пациентов представляла отдельный объект исследования, так как оценку реактивности артерий проводили на фоне текущего многокомпонентного лечения. В среднем пациенты принимали 4,0 группы антигипертензивных препаратов, включая диуретик. Данная группа пациентов характеризовалась высокой распространенностью факторов риска ССО и обширным диапазоном поражений органов мишеней. Группа сравнения состояла из 18 ЗД, соответствующих по данным антропометрии, объемных скоростей кровотока экстракраниальных артерий головы. При исследовании ответных реакций СМА пациентов с РАГ на нагрузочные тесты были выявлены статистически значимые изменения практически всех показателей ЦВР (табл. 12), что свидетельствует о снижении силы и скорости резервных и ауторегуляторных процессов у пациентов с резистентной АГ.

Таблица 12. Показатели ЦВР в группах здоровых добровольцев и пациентов с РАГ

Показатели	Здоровые добровольцы		Пациенты РАГ	
	O ₂	CO ₂	O ₂	CO ₂
КИСабс.	0,78±0,15	1,52±0,21	0,95±0,09**	1,14±0,23**
КИСотн., %	-18,61±4,13	56,09±10,93	-4,09±1,56**	30,12±8,11**
ТСИ ЛСК, см/с в мин	9,09±1,51	19,74±5,43	5,26±1,12*	10,24±4,28*
ИВ ЛСК	1,09±0,12	0,96±0,12	0,61±0,10**	0,64±0,15*
СВ ЛСК, см/с в мин	2,56±0,29	26,27±4,26	1,13±0,18*	17,89±5,24
НОР, ед.	1,13-2,87	5,24-8,22	0,50-1,10**	8,42-10,03*

Примечания: * $p < 0,05$ и ** - $p < 0,01$ - статистически значимые различия при сравнении групп ЗД и пациентов.

Низкие показатели КИС и НОР при гипероксии отражали максимальное напряжение ауторегуляции мозгового кровотока, что вероятно, обусловлено у данной группы пациентов исходной предельной констрикцией СМА и максимальным напряжением («истощением» потенциала) констрикторной способности артерии. В данном случае можно предположить и снижение чувствительности артерий к увеличению концентрации кислорода крови у пациентов с РАГ, вследствие длительной и выраженной гипоксии мозга на фоне РАГ.

В процессе исследования было обнаружено, что у всех пациентов с РАГ ЭЗВД плечевой артерии составляла в среднем $4,8 \pm 2,4\%$, по сравнению со здоровыми пациентами ($12,8 \pm 2,6\%$). Эндотелий независимая вазодилатация составляла $10,2 \pm 5,1\%$ у пациентов с РАГ и $17,4 \pm 4,5\%$ у здоровых ($p = 0,041$), что свидетельствовало о ее повреждении. Полученные нами данные согласуются с результатами единственного пока исследования Fontes-Guerra Р.С. с соавт., 2015, в котором впервые было показано изолированное нарушение ЭНВД, ассоциированное с ночным уровнем АД у пациентов с РАГ.

Заключение. В данном фрагменте исследования были получены убедительные данные о раннем формировании изменений ЦВР у пациентов с АГ уже в молодом возрасте и с малой продолжительностью заболевания, сопряженных с МРТ признаками дисциркуляторных нарушений в структуре головного мозга. Впервые были выявлены нарушения ауторегуляции церебральных и периферических артерий у больных с АГ в сочетании с СОАГС - усиленная реакция МК на гиперкапнические стимулы и выраженная задержка процессов восстановления МК, а также нарушение эндотелий зависимой вазодилатации, что может приводить к острому и внезапному нарушению гомеостатического диапазона с увеличением объемного кровотока головного мозга и формированию гипертензивной энцефалопатии и инсультов у данной группы пациентов раньше, чем у пациентов без СОАГС. Пациенты с РАГ отличались разнообразием нарушений ЦВР. Были выявлены различные типы снижения ответных реакций на предъявляемые нагрузочные тесты в фазе резерва и замедление процессов восстановления МК в фазе ауторегуляции. В условиях гипероксии отмечались специфические изменения в виде извращения ответной реакции на гипероксический тест и снижение всех компонентов (мышечного и эндотелий зависимого) реактивности периферических артерий.

Органопротективные эффекты и предикторы эффективности процедуры РЧД почек

Оценка динамики снижения АД у пациентов с РАГ после РЧД почек и предикторы эффективности процедуры. В исследование были включены 58 пациентов с РАГ, средний возраст $52,1 \pm 9,1$ лет, ИМТ – $32,9 \pm 5,2$ кг/м², избыточная масса наблюдалась у 71% пациентов. До процедуры РЧД почек терапия была комбинированной, пациенты принимали от 3 до 7 групп антигипертензивных препаратов, включая диуретик, в течение не менее 24 недель. После РЧД почек у пациентов РАГ отмечалось высоко статистически значимое снижение АД по данным офисного контроля АД и САМД через 6, 12, 24 месяцев, однако, суммарно по группе целевых уровней АД у пациентов достичь не удалось. Персонализированная динамика АД после процедуры и ее значительный разброс представлены на рисунке 5. Было выявлено, что не все пациенты являются респондерами, поэтому задачей данного раздела нашего исследования являлась разработка способа отбора пациентов с РАГ, у которых РЧД почек позволит эффективно снизить АД (ожидаемая динамика снижения офисного САД ≥ 10 мм рт.ст.).

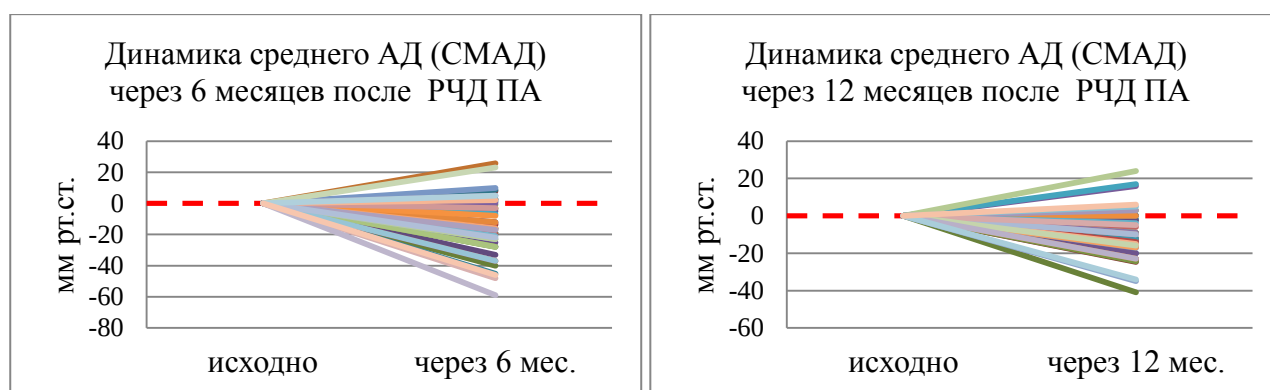


Рисунок 6. Динамика среднего АД за сутки через 6 и 12 месяцев после РЧД почек.

По отношению к условным пороговым значениям АД и β -адренореактивности эритроцитарных мембран пациенты, включенные в исследование, были разделены на 3 группы: 1 группа ($n=9$) – пациенты с РАГ со значениями АД и β -адренореактивности эритроцитарных мембран, исходно превышающих 170 мм рт.ст и 40 условных единиц; после РЧД почек было получено выраженное снижение АД у всех пациентов; 2-я группа ($n=9$), пациенты с РАГ, у которых показатели АД и β -адренореактивность эритроцитарных мембран исходно (до процедуры) были ниже пороговых значений; РЧД почек не привела к эффективному и устойчивому снижению АД, либо АД повысилось; процедура была не эффективна у всех пациентов; 3-я группа ($n=5$), пациенты с РАГ у которых исходное систолическое АД было более 170 мм рт.ст., а значения β -адренореактивности эритроцитарных мембран менее 40 условных единиц; у трех пациентов антигипертензивный эффект был достаточным, у 2-х – отсутствовал; эффективность процедуры – труднопредсказуема (табл. 12). Сравнительный анализ принимаемых медикаментов в группах, не выявил значимых различий в структуре терапии.

Таблица 12. Показатели АД и его динамики, значений β -адренореактивности эритроцитарных мембран и количества респондеров

Параметры	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Систолическое АД, мм рт.ст.	171 - 233	141-162	176-230
Динамика САД через 1 месяц, мм рт.ст.	$-17,68 \pm 3,24$	$0,97 \pm 4,21^*$	$6,24 \pm 2,48^*$
Исходный интервал значений β -АР ЭМ, у. е.	40,6 - 61,3	3,1 - 38,7	9,1 - 29,1
Количество респондеров, %	100	0*	60*

Примечание: * отмечены статистически значимые различия: * - $p < 0,05$ при сравнении показателей между 1 и 2, 3 группами.

Полученные данные позволили разработать способ скрининга пациентов (патенты РФ №№ 2578461 и 2563449), позволяющий повысить точность прогнозирования эффективности процедуры РЧД почек и снизить ее себестоимость путем исключения затрат на лечение ве-

роятных не респондеров.

Влияние РЧД почек на ЦВР и структурно-функциональные изменения ГМ у пациентов с РАГ. Безопасность процедуры и органопротективные эффекты. Оценивая эффективность и безопасность РЧД почек для лечения пациентов с РАГ, чрезвычайно важно мониторингирование МК. При использовании метода самоконтроля АД было выявлено значительное снижение АД в первую неделю после процедуры (рис. 6). Для оценки безопасности выраженного антигипертензивного эффекта, который развивался после РЧД почек первым 12 пациентам, включенным в исследование, была проведена ультразвуковая оценка экстра- и интракраниального кровотока через 7,2(5;10) суток после процедуры. Не было выявлено значимых различий показателей объемной и линейной скоростей кровотока в ранний постпроцедурный период максимального снижения АД. Впервые была обнаружена возможность частичного восстановления ЦВР после РЧД почек, где: при проведении гипероксического теста у пациентов исследуемой группы графики изменения скоростных показателей кровотока в СМА стали тождественны нормальным по своей форме (рис. 7). После процедуры РЧД почек, отмечалась положительная динамика параметров, затрагивающая обе фазы, характеризующие ЦВР. После РЧД почек показатели ЦВР значительно улучшились, но не достигали нормальных значений (табл. 13).

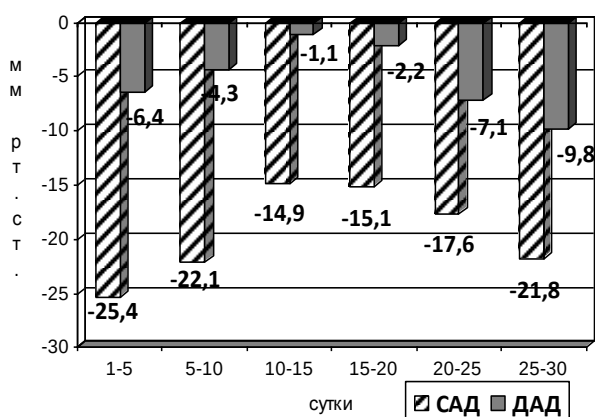


Рисунок 7. Динамика параметров самоконтроля АД у пациентов через 1 неделю после РЧД почек.

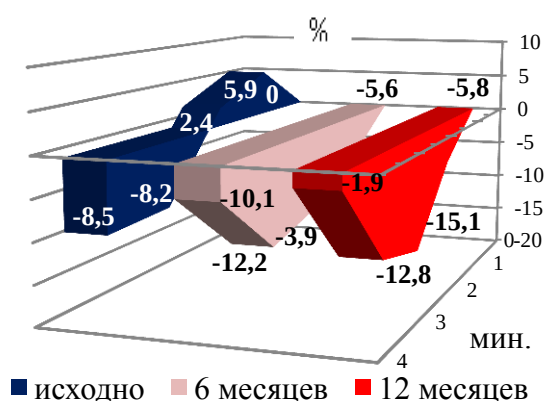


Рисунок 8. Динамика относительного изменения ЛСК в СМА при проведении гипероксического теста у пациентов с РАГ после РЧД почек.

Таблица 13. Динамика показателей ЦВР при проведении тестов у пациентов с РАГ исходно и через 6 и 12 месяцев после радиочастотной денервации почечных артерий

Показатели	Гипероксический тест					Гиперкапнический тест				
	Исходно	Через 6 мес.	Через 12 мес.	p ₆	p ₁₂	Исходно	Через 6 мес.	Через 12 мес.	p ₆	p ₁₂
КИСабс.	1,0±0,1	0,9±0,1	0,84±0,10	0,059	0,041	1,3±0,2	1,4±0,1	1,4±0,2	0,144	0,062
КИСотн. %	2,4±3,1	-10,1±3,2	-15,8±2,2	0,066	0,012	30,1±4,9	38,2±7,4	39,7±7,2	0,082	0,076
ТСИ ЛСК _{см/с}	3,6±1,1	5,9±1,3	7,8±1,3	0,076	0,016	15,1±4,5	18,9±3,3	22,8±1,3	0,046	0,016
ИВ ЛСК	0,8±0,1	0,9±0,1	0,9±0,1	0,064	0,060	0,6±0,1	0,8±0,13	0,9±0,1	0,048	0,008
СВ ЛСК, см/с	1,1±0,2	1,9±0,2	2,0±0,2	0,057	0,051	12,5±4,2	18,7±3,7	24,9±4,2	0,056	0,051
НОР, ед.	0,52-0,84	0,71-1,8	0,74-1,91	0,049	0,038	8,8-10,1	6,9-9,1	5,8-7,0	0,058	0,007

Значительный интерес представляют впервые полученные нами данные об изменении показателей ЦВР у пациентов, достигших целевых уровней АД после РЧД почек (табл. 14).

Через 6 месяцев после процедуры 39,6% пациентов достигли уровня САД менее 140 мм рт.ст.

Таблица 14. Показатели ЦВР при проведении гипероксического и гиперкапнического тестов у пациентов с РАГ, достигших целевые уровни САД через 6 месяцев после РЧД почек

Показатели	Тест	Здоровые добровольцы (n=23)	Пациенты		p ₁	p ₂
			Исходно	Через 6мес. после РЧД ПА		
КИСабс.	O ₂	0,72±0,28	0,90±0,09	0,74±0,12	0,052	0,690
	CO ₂	1,57±0,23	1,33±0,11	1,50±0,21	0,051	0,690
КИСотн., %	O ₂	-18,32±3,21	1,46±0,54	-16,6±0,03	0,021	0,442
	CO ₂	56,87±9,41	33,12±4,90	51,48±6,48	0,025	0,142
ТСИ ЛСК, см/с/мин	O ₂	8,58±1,54	3,62±1,11	7,96±1,02	0,008	0,126
	CO ₂	23,15±5,29	15,12±4,46	21,24±3,18	0,049	0,432
ИВ ЛСК	O ₂	1,09±0,11	0,80±0,12	1,02±0,10	0,028	0,241
	CO ₂	0,96±0,11	0,64±0,12	0,93±0,10	0,021	0,241
СВ ЛСК, см/с в мин	O ₂	2,59±0,21	1,11±0,20	2,42±2,24	0,032	0,526
	CO ₂	27,26±4,23	12,51±4,21	23,72±3,21	0,012	0,226
НОР, ед.	O ₂	1,11-2,86	0,53-0,97	1,00-2,81	0,002	0,213
	CO ₂	5,23-8,11	8,76-10,11	5,64-8,10	0,014	0,213

Примечание: данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение и минимум-максимум значений; p₁ – коэффициент значимости различий между значениями исходно и после РЧД почек; p₂ – коэффициент значимости различий между значениями ЗД и пациентов через 6 месяцев после РЧД почек.

Для оценки состояния церебральных структур и выявления очагов повреждения головного мозга с количественным определением объема повреждения у пациентов с РАГ было проведено МРТ ГМ. Исследования проводились исходно (n=62), через 6 месяцев (n=44) и через 12 месяцев (n=25) после РЧД почек. Обращало на себя внимание наличие значительного количества структурных изменений ГМ исходно в виде нарушения ликвородинамики и внутричерепной гипертензии. Увеличение размеров боковых желудочков или субарахноидальных пространств было выявлено у 73% пациентов и перивентрикулярный отек и расширение борозд коры головного мозга – у 92% участников исследования. Следует отметить, что у всех пациентов с признаками перивентрикулярного отека были выявлены изменения ЦВР в виде снижения или извращения силы реакции при гипероксии в 100% случаев и ее снижения при гиперкапнии в 96% случаев. При оценке динамики изменений исследуемых параметров было выявлено относительно стабильное количество пациентов без нарушения ликвородинамики, которое сохранялось весь период наблюдения 25, 30 и 20%, $\chi^2=0,63$ p=0,43 и $\chi^2=0,72$ p=0,40. Количество случаев нарушений ликвородинамики 1 степени (50%) не значимо снижается через 6 мес. (45%) $\chi^2=0,50$, p=0,49 и значимо увеличивается через 12 мес. (64%) $\chi^2=4,00$, p=0,046 за счет снижения числа случаев без ее нарушений и числа пациентов со 2 степенью (от 23 до 16%) $\chi^2=1,56$ p=0,21 изменения ликвородинамики ГМ. Значимо снижалось количество пациентов с признаками внутричерепной гипертензии в виде уменьшения числа пациентов с расширением борозд коры ГМ: с 23% до 8% через 12 мес. после РЧД ПА $\chi^2=40,21$ p=0,000. При этом частота встречаемости перивентрикулярного отека ГМ значимо не изменялась после процедуры.

Кардиопротективные эффекты РЧД почек при лечении пациентов с РАГ и предикторы эффективности процедуры. Для изучения вероятных кардиопротективных эффектов процедуры РЧД почек был проведен сравнительный анализ параметров эхокардиографии в динамике: исходно, через 6, 12 и 24 месяца после процедуры.

После проведения РЧД почек наблюдалась лишь тенденция к изменению параметров, определяющих гипертрофию и геометрию ЛЖ. Отсутствие статистически значимой положительной динамики изменения ЭхоКГ показателей в нашем исследовании может быть объяс-

нимо отсутствием исходной ГЛЖ у части пациентов. При оценке относительного распределения пациентов с ГЛЖ и без нее, обращало на себя внимание прогрессирующее снижение доли пациентов с ГЛЖ после лечения от 54% до 51-42-41%. Статистически: не значимыми были сравнения через 6 мес. $\chi^2=0,18$, $p=0,39$, появилась тенденция положительных изменений через год $\chi^2=2,88$, $p=0,059$ и статистически значимо уменьшилось число пациентов с ГЛЖ через 24 мес. $\chi^2=3,39$, $p=0,044$.

При анализе динамики изменения ММ ЛЖ после РЧД почек, было выявлено распределение пациентов на 2 группы. За критерий разделения была принята динамика ММ ЛЖ ≥ 10 г. В 1 группе пациентов ММ ЛЖ уменьшалась более чем на 10 г ($n=22$), во второй – ММ ЛЖ снижалась менее чем на 10 г, либо увеличивалась ($n=38$) через 6 месяцев после процедуры РЧД почек. По возрасту, полу, исходным значениям индекса массы тела, количеству принимаемых групп и доз медикаментов, исходным значениям уровней ЧСС и САД/ДАД, показатели не различались. Не было выявлено существенных различий параметров диастолической функции ЛЖ и размеров полостей сердца. Было определено статистически значимое различие исходных значений толщины стенок ЛЖ между группами: МЖП $15,8 \pm 3,4$ и $13,7 \pm 2,3$ $p=0,015$; ЗС ЛЖ $14,5 \pm 2,3$ и $12,7 \pm 2,7$ $p=0,005$. Не были определены статистически значимые связи между значениями АД и их динамикой. Были выявлены прямые статистически значимые корреляции с исходными значениями величины стенок ЛЖ и ЧСС в общей популяции пациентов и 1-й группе. При введении параметров, зависящих от динамики ММ ЛЖ, в анализ множественной регрессии корреляционная связь между динамикой ММ ЛЖ сохранялась значимой для исходных значений толщины стенок ЛЖ: $\beta(\text{МЖП})=-0,38$, $p=0,004$; $\beta(\text{ЗС ЛЖ})=-0,40$, $p=0,003$; и становилась статистически мало значимой для ЧСС при введении в анализ значений МЖП (ЧСС) $-0,23$, $p=0,14$ или ЗС ЛЖ $\beta(\text{ЧСС})=-0,15$, $p=0,33$ или суммарно для ММ ЛЖ $\beta(\text{ЧСС})=-0,22$, $p=0,12$. При комплексном анализе суммарных значений, определяющих состояние диастолической функции и стадию ее нарушений, было выявлено, что исходно у половины пациентов (53%) имелись признаки ДД ЛЖ: Septal $e' < 8$ ($5,4 \pm 1,6$), Lateral $e' < 10$ ($7,3 \pm 2,0$), левое предсердие ≥ 34 мл/м² ($39,7 \pm 6,2$) ЛЖ. Через 6 и 12 месяцев после РЧД почек их число практически не изменялось: 60% и 53% $\chi^2=1,35$ $p=0,246$; $\chi^2=0,25$ $p=0,617$ соответственно. Анализ пациентов по отдельным параметрам, характеризующим диастолическую функцию ЛЖ, представлен в таблице 15.

Интересным представляется комплексный анализ параметров диастолической функции ЛЖ, где определено относительное процентное распределение пациентов по типам нарушений диастолической дисфункции исходно и после РЧД почек: Через 6 месяцев после процедуры РЧД почек количество пациентов с нормальной функцией уменьшилось, тогда, как через 12 месяцев почти в 2 раза уменьшилось число пациентов со 2 типом дисфункции ЛЖ ($\chi^2=19,0$, $p=0,000$) за счет увеличения числа пациентов с 1 типом с 16 до 33% ($\chi^2=24,3$, $p=0,000$). Число пациентов с нормальной функцией ЛЖ не изменилось. Полученные в исследовании данные можно рассматривать, как безусловный кардиопротективный эффект РЧД почек. Поскольку работы, посвященные комплексной оценке диастолической дисфункции ЛЖ и изучению изменения стадийности процесса после процедуры РЧД почек, не проводились, полученные нами результаты являются новыми и приоритетными.

Следующим фрагментом исследования кардиопротективных эффектов РЧД ПА был анализ изменения геометрии ЛЖ. Была выявлена значимая положительная динамика в виде снижения числа пациентов с концентрической гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ), самым неблагоприятным в плане прогноза типом изменения геометрии ЛЖ. Данный тип ГЛЖ трансформировался в более благоприятную форму концентрического ремоделирования (табл. 16). Выше описанные кардиопротективные эффекты процедуры могут быть объяснены высоко статистически значимым снижением величины как диастолического, так и систолического миокардиального стресса ЛЖ через 6 ($n=47$), 12 ($n=40$), 24 ($n=16$) мес. после РЧД ПА (табл. 17).

Таблица 15. Параметры диастолической функции сердца исходно и после РЧД ПА у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Параметры	Исходно для группы 6 мес. (n=31)	Исходно для группы 12 мес. (n=18)	Исходно для группы 24 мес. (n=11)	Через 6 месяцев		Через 12 месяцев		Через 24 месяца	
	M±SD	M±SD	M±SD	M±SD	P ₆ /Z	M±SD	P ₁₂ /Z	M±SD	P ₂₄ /Z
Лев. предсердие, мл	74,75±17,25	78,26±21,91	73,08±19,45	74,78±16,17	0,990	70,84±16,78	0,05 / 1,96	67,50±14,96	0,127
E, см/с	63,66±19,91	61,21±17,72	62,33±17,98	65,56±18,40	0,505	60,95±19,72	0,951	52,66±15,59	0,056 / 1,92
A, см/с	75,81±14,33	76,05±11,73	79,67±26,38	73,44±14,21	0,282	70,95±14,49	0,077	75,51±24,72	0,232
E/A	0,85±0,24	0,81±0,22	0,82±0,28	0,92±0,29	0,136	0,87±0,25	0,339	0,71±0,15	0,191
ВИР, с	108,09±15,78	111,21±17,34	108,08±15,00	108,16±16,88	0,982	110,53±21,29	0,873	108,83±11,26	0,828
DT, мс	216,32±30,42	222,63±35,27	216,18±22,21	213,58±31,08	0,537	211,63±40,33	0,265	219,36±32,81	0,777
A duration, мс	149,75±18,13	151,53±12,25	150,00±21,12	155,66±18,06	0,152	152,95±11,68	0,677	150,00±5,69	1,000
E valsalve, см/с	52,29±14,55	46,33±8,40	53,33±5,13	54,94±13,51	0,183	54,00±8,53	0,015 / 2,43	40,20±5,89	0,090
A valsalve, см/с	67,41±15,42	67,33±15,31	50,67±8,39	66,53±18,50	0,801	70,33±14,71	0,297	65,90±15,36	0,083
septal e'	6,14±2,31	6,87±2,93	6,82±2,55	6,45±2,78	0,572	5,60±1,93	0,101	4,71±0,89	0,009 / 2,62
septal a	9,29±2,76	9,93±3,30	10,40±3,11	9,52±2,54	0,810	8,73±2,31	0,277	8,23±1,95	0,060 / 1,88
lateral e'	8,05±2,11	8,51±2,18	8,66±2,57	8,39±2,85	0,440	7,42±2,56	0,097	6,40±1,95	0,034 / 2,12
lateral a	10,84±2,68	11,69±3,15	11,97±3,14	10,54±2,47	0,541	9,93±2,76	0,033 / 2,12	10,32±1,78	0,050/1,96
septal E/e'	11,36±4,14	10,23±4,71	10,51±5,48	11,17±3,74	0,771	11,43±3,27	0,344	11,51±3,81	0,361
lateral E/e'	8,32±2,87	7,50±2,37	7,70±2,76	8,53±3,16	0,681	8,72±2,88	0,136	9,00±4,02	0,207

Примечания: p - уровень значимости различий, при неправильном распределении значений, критерий Wilcoxon, через / указано значение Z; ВИР - время изоволюметрического расслабления; E – макс. скорость кровотока во время раннего диаст. наполнения ЛЖ; A – макс. скорость трансмитрального потока во время предсердной систолы; DT- время замедления трансмитрального потока во время раннего диаст. наполнения ЛЖ; Aduration – продолжительность трансмитрального потока во время предсердной систолы; Evalsalve – макс. скорость кровотока во время раннего диаст. наполнения ЛЖ пробы Вальсальва; Avalsalve – макс. скорость трансмитрального потока во время предсердной систолы пробы Вальсальва; septal e' и lateral e', septal a' и lateral a' – скорость движения септальной и латеральной створок фиброзного кольца митрального клапана в раннюю и позднюю диастолу; septal E/e' и lateral E/e' - отношения макс. скорости раннего диаст. наполнения трансмитрального потока к ранней диаст. скорости септальной и латеральной створок фиброзного кольца митрального клапана.

Таким образом, полученные нами данные о снижении миокардиального стресса, как стимула к дилататорным процессам в миокарде, с параллельным снижением числа пациентов с концентрической ГЛЖ, как наиболее неблагоприятной формы изменения геометрии в плане риска развития ССО, и переход части пациентов к форме концентрического ремоделирования, с параллельной остановкой трансформаций нормального сердца в любую из форм изменения его геометрии к 12 месяцам у исследуемых пациентов, можно однозначно оценивать, как кардиопротективный эффект процедуры РЧД почек.

Таблица 16. Частота встречаемости типов геометрии левого желудочка у пациентов с РАГ исходно и после радиочастотной денервации почечных артерий

Типы геометрии левого желудочка	Исходно (n=57)	Через 6 мес. (n=47) χ^2/p		Через 12 мес. (n=40) χ^2/p		Через 24 мес. (n=17) χ^2/p	
Нормальный ЛЖ, %	12	6	61,9/0,00	6	61,9/0,00	6	61,9/0,00
Конц. ремоделирование, %	32	43	6,5/0,01	52	8,2/0,00	53	9,0/0,00
Концентрическая ГЛЖ, %	56	51	0,3/0,55	42	3,9/0,03	41	4,5/0,02
Эксцентрическая ГЛЖ, %	0	0		0		0	

Примечание: χ^2 – McNemar хи-квадрат, p – уровень значимости различий.

Таблица 17. Параметры систолического и диастолического миокардиального стресса левого желудочка у пациентов с РАГ исходно и после РЧД почек

Срок наблюдения	Диастолический миокардиальный стресс, дин/см ²			Систолический миокардиальный стресс, дин/см ²		
	М	SD	p	М	SD	p
исходно	204,86	63,94		462,36	141,05	
Через 6 мес.	175,85	60,59	0,000	389,32	141,50	0,000
Через 12 мес.	171,89	43,89	0,000	384,77	105,22	0,000
Через 24 мес.	150,59	38,96	0,000	339,55	78,76	0,000

Примечание: М – среднее значение, SD – стандартное отклонение.

Безопасность и нефропротективные эффекты РЧД почек при лечении пациентов с РАГ. Поскольку принципом действия симпатической денервации является повреждающее воздействие радиочастотной энергии на стенку ПА с одной стороны, а пациенты с РАГ тропны к быстрому развитию и прогрессированию почечной дисфункции, с другой стороны – все исследователи единодушны во мнении, что необходимы дополнительные исследования безопасности и эффективности процедуры для функции почек. Исходно доплерографические суммарные средние значения показателей правой и левой почек были в пределах нормальных значений, после процедуры РЧД почек не было выявлено каких-либо различий параметров кровотока в стволе ПА, как в ранние, так и в отдаленные сроки наблюдения (таб. 18). Важно отметить, что было зафиксировано значимое снижение резистивных индексов (РА) в сегментарных артериях. Результаты, можно расценивать, как отчетливый нефропротективный эффект процедуры РЧД почек, так как снижение величины РА свидетельствует о снижении периферического сопротивления дистальных сосудов почек, что уменьшает нагрузку давлением и, следовательно, риск прогрессирования почечной недостаточности.

По данным динамической реносцинтиграфии при оценке отдельной функциональной способности почек, все показатели были градуированы по суммарному заключению специалиста лаборатории радионуклидных методов исследования по параметрам: объемный кровоток, фильтрационная функция и эвакуаторная функция почек с разделением на группы – нарушения «есть» или «нет» (рис. 8). При анализе таблиц сопряженности χ^2 определялась тенденция к снижению числа случаев встречаемости нарушений объемного кровотока через 6 и 12 месяцев после РЧД почек. Не было выявлено изменений числа случаев нарушений фильтрационной функции почек, которая исходно наблюдалась более чем у 1/3 пациентов.

Таблица 18. Допплерографические параметры кровотока почечных артерий пациентов с РАГ после РЧД ПА

Параметры	Исходно	Через 1 неделю		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев		Через 24 месяца	
	M±SD	M±SD	p	M±SD	p	M±SD	p	M±SD	p
Vps. ствола ПА, см/с	79,9±21,4	79,9±21,4	0,82	81,5±21,9	0,85	83,0±20,7	0,34	90,2±18,7	0,19
Ved. ствола ПА, см/с	27,86±8,78	29,18±6,65	0,17	29,30±8,99	0,41	30,47±8,65	0,05	31,90±8,75	0,08
RI ствола ПА	0,65±0,13	0,63±0,07	0,14	0,63±0,07	0,09	0,61±0,10	0,16	0,65±0,06	0,18
Vps. сегм. артерий почек, см/с	43,25±8,86	43,34±8,72	0,92	42,51±7,99	0,32	44,18±9,89	0,64	48,30±7,96	0,10
Ved. сегм. артерий почек, см/с	17,34±4,05	18,42±4,25	0,01	17,79±4,56	0,42	18,74±4,64	0,06	19,75±3,36	0,01
RI сегм. артерий почек, см/с	0,60±0,07	0,57±0,06	0,00	0,58±0,06	0,04	0,57±0,06	0,01	0,59±0,06	0,04

Примечания: Vps. - пиковая систолическая скорость кровотока, ПА – почечная артерия, Ved. - конечная диастолическая скорость кровотока, RI – резистивный индекс; M±SD – среднее ± стандартное отклонение; p - уровень значимости различий значений.

Таблица 19. Показатели уровней креатинина, скорости клубочковой фильтрации и 24-часовой протеинурии после РЧД ПА

Показатели	Исходно		Через 1 неделю		Исходно		Через 6 месяцев		Исходно		Через 12 месяцев	
	M±SD	n	M±SD	p	M±SD	n	M±SD	p	M±SD	n	M±SD	p
Креатинин крови, ммоль/л	82,7±19,	56	82,7±18,1	1,00	84,1±20,2	48	82,5±19,4	0,34	82,2±18,4	41	86,2±23,8	0,11
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	81,7±15,6	51	81,2±14,9	0,76	80,4±15,1	41	81,9±17,4	0,46	81,2±14,4	34	77,2±15,7	0,06
Протеинурия, мг/дл	0,08±0,08	30	0,07±0,07	0,30	0,09±0,10	30	0,15±0,33	0,22	0,08±0,10	29	0,07±0,10	0,62

Примечания: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; M±SD – среднее ± стандартное отклонение; n – число пациентов; p - уровень значимости различий значений.

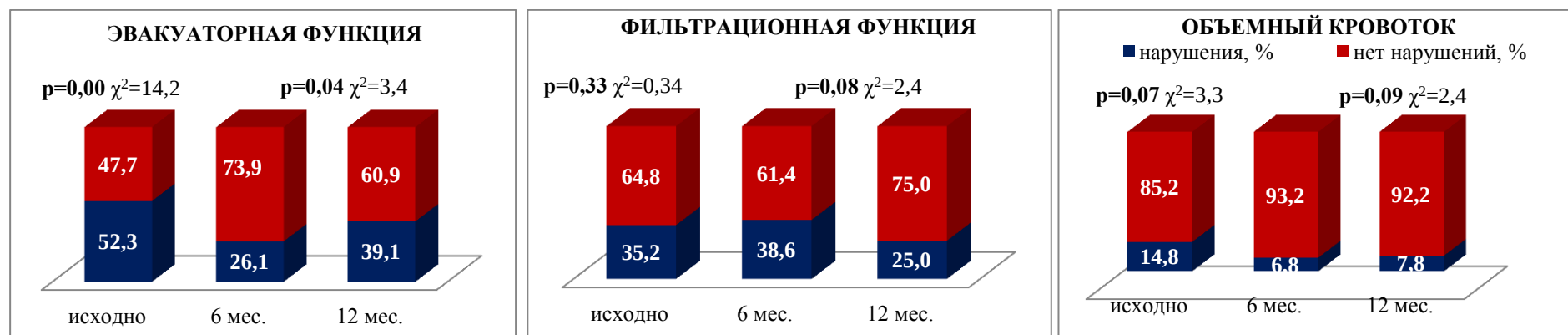


Рисунок 9. Частота встречаемости нарушений функции почек по данным динамической нефросцинтиграфии исходно, через 6 и 12 месяцев после радиочастотной денервации почек.

Высоко значимо сокращалось число случаев нарушений эвакуаторной функции через полгода после процедуры, сохраняя тенденцию к статистической значимости через 1 год наблюдения, вероятно за счет ее паренхиматозного компонента, что подтверждается и статистически значимым сокращением периода полувыведения индикатора из почечной паренхимы: исходные значения - $4,17 \pm 1,36$, через 6 месяцев после РЧД почек - $3,65 \pm 1,46$, $p=0,028$, через 12 месяцев - $3,61 \pm 0,98$, $p=0,050$ и даже в более отдаленном периоде (через 2 года) - $2,92 \pm 0,79$, $p=0,001$. Лабораторные показатели СКФ (MDRD) исходно были в пределах нормальных значений, их значимого ухудшения не происходило, как в ранний период после РЧД почек, так и при динамическом наблюдении в течение 6-12 месяцев, что так же свидетельствовало о безопасности процедуры. Была отмечена лишь тенденция к снижению СКФ через 12 месяцев, не достигавшая уровня достоверности различий (табл. 19).

При персонифицированном анализе изменений СКФ после процедуры РЧД почек все пациенты, по исходным значениям СКФ, были разделены на 3 клинически значимые группы, согласно современной классификации в нефрологии (KDIGO 2012): 1 группа ($n=18$) - с нормальной или повышенной СКФ - >90 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$: Ме 98,12 (90,22 - 109,72) мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$; 2 группа ($n=30$) - с нормальным или легким снижением СКФ - 60-89 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$: Ме 78,06 (63,98 - 88,82) мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ и 3 группа ($n=6$) - с умеренным снижением СКФ - 60-46 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$: Ме 56,98 (46,25 - 59,40) мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$. В группе 1 через неделю происходило некоторое замедление скорости кровотока у большинства пациентов, но в пределах нормальных значений. В группе 2 не наблюдалось сколько-нибудь значимой динамики. Показатели СКФ находились в пределах диапазона исходных значений. СКФ у пациентов 3-й группы не достигала критически низких значений: у 3-х человек СКФ была стабильна, у одного пациента - повышалась в течение всего срока наблюдения. Снижение СКФ наблюдалось у одного пациента в контрольной точке 12 месяцев после процедуры, что не было связано с РЧД почек, так как после обследования урологом, было установлено сопутствующее заболевание паренхимы почек.

На данный момент мы провели самое большое число наблюдений больных с РАГ после РЧД почек в России. В данном фрагменте нашего исследования было доказано, что после проведения процедуры РЧД почек наблюдается значительный разброс динамики АД в группе пациентов с РАГ, то есть не все пациенты являются респондерами. Был разработан способ отбора пациентов с РАГ, позволяющий прогнозировать эффективность процедуры РЧД почек - снижение активности симпатической нервной системы и, как следствие, эффективное снижение АД (динамика офисного САД ≥ 10 мм рт.ст.). Способ заключается в суммарной оценке исходных значений систолического АД и бета-адренореактивности мембран эритроцитов в пробах венозной крови пациентов. Было доказано, что сочетание данных показателей является предиктором эффективности РЧД почек и позволяет определить целесообразность проведения процедуры. Разработанный способ основан на исследовании простых, общедоступных показателей, следовательно, может быть легко применим для прогнозирования эффективности процедуры РЧД почек на любом этапе обследования, как в поликлинике, так и в стационаре, значительно снижая ее себестоимость и риск развития осложнений.

Впервые было изучено влияние РЧД почек на кровоток ГМ и ЦВР, что имеет принципиальное значение для оценки безопасности процедуры в группе пациентов с РАГ, учитывая длительно существующий гипертензионный синдром, ежедневное значительное напряжение компенсаторных возможностей и высокую вероятность срыва регуляции МК и развития мозговых катастроф при выраженном снижении АД. Было доказано, что объемные и линейные скорости кровотока в экстра- и интракраниальных артериях исходно и после РЧД почек значимо не изменяются, что свидетельствует о безопасности процедуры. Кроме того, нами впервые была обнаружена возможность восстановления ЦВР на фоне комбинированного лечения - фармакотерапии и РЧД почек. Положительная динамика была отмечена для показателей обеих фаз ЦВР - резерва и ауторегуляции - у пациентов с РАГ, достигших целевых уровней САД менее 140 мм рт.ст., исходно сниженные расчетные коэффициенты и индексы ЦВР достоверно стремились к нормальным значениям после процедуры симпатической денервации почек. При проведении МРТ ГМ было выявлено, что при наличии структурных

изменений ГМ практически у всех пациентов наблюдались нарушения ЦВР. Нами впервые был установлен факт статистически значимых изменений параметров ЦВР с уменьшением признаков внутричерепной гипертензии и снижением частоты встречаемости пациентов с мелкофокальными повреждениями ГМ через 12 месяцев после процедуры РЧД почек.

При оценке кардиопротективных эффектов РЧД почек были получены данные, что через 12 месяцев после процедуры произошла трансформация вариантов диастолической функции ЛЖ у пациентов с РАГ - почти в 2 раза уменьшилось число пациентов со 2 типом дисфункции (более неблагоприятный) за счет увеличения числа пациентов с 1 типом (более благоприятный), при этом число пациентов с нормальной функцией ЛЖ не изменилось. Полученные в исследовании данные можно рассматривать, как положительный кардиопротективный эффект РЧД почек, так как влияние других факторов было исключено, в том числе влияние консервативной терапии. Поскольку исследования, посвященные комплексной оценке диастолической дисфункции ЛЖ и изучению изменения стадийности процесса после процедуры РЧД почек, не проводились, полученные нами результаты являются новыми и приоритетными. Как и в зарубежных исследованиях, нами были получены данные о снижении ММ и изменении параметров диастолической функции ЛЖ после РЧД почек, но статистически значимые изменения были выявлены лишь у части пациентов. Было доказано, что при соотносимых типах медикаментозного лечения и данных антропометрии, отсутствии гендерных различий и равных исходных значениях уровней и динамики АД и ЧСС, определяющими и зависимыми параметрами регрессии ММ ЛЖ (предиктором уменьшения ГЛЖ) были исходные значения толщины стенок ЛЖ. Значения МЖП – М/Ме=15,6/15,0мм и ЗС ЛЖ - 13,9/ 13,5 мм определяли прогностическую значимость размеров МЖП и ЗС ЛЖ для потенциальных респондеров. Было доказано, что определяется статистически значимая положительная динамика в виде снижения числа пациентов с концентрической ГЛЖ, самым неблагоприятным, в плане прогноза, типом изменения геометрии ЛЖ. Данный тип ГЛЖ трансформировался в более благоприятную форму концентрического ремоделирования с уменьшением ИММ ЛЖ. Таким образом, в данном фрагменте нашего исследования было доказано, что лечение с использованием нового метода РЧД почек приводит к прогрессирующему снижению объема ЛП; улучшению диастолической функции ЛЖ; уменьшению доли пациентов с ГЛЖ и положительной динамике геометрии ЛЖ, с параллельной остановкой трансформации сердца в любую из форм изменения его геометрии, на фоне снижения миокардиального стресса, что можно однозначно оценивать, как кардиопротективный эффект процедуры РЧД почек.

При исследовании безопасности и нефропротективных эффектов радиочастотной денервации почечных артерий было доказано, что, после процедуры РЧД почек, у пациентов с РАГ отсутствуют статистически достоверные изменения максимальных скоростных показателей кровотока в стволе ПА, а, следовательно, отсутствуют значимые посттравматические стенозирования ствола ПА; происходит снижение внутрпочечного периферического сопротивления сосудов и, следовательно, улучшение дистального кровотока почек (по данным доплерографии); отмечается увеличение объемного кровотока почек и улучшение ее эвакуаторной функции (по данным динамической нефросцинтиграфии при длительности наблюдения 12 месяцев); нет отрицательной динамики суточной протеинурии и скорости клубочковой фильтрации; в течение года не происходит прогрессирования, исходно имеющейся, почечной недостаточности – что позволяет сделать заключение о безопасности и нефропротективных эффектах процедуры РЧД почек у пациентов с РАГ.

Суммируя все сказанное выше, в данном фрагменте исследования было установлено, что РЧД почек безопасна; после процедуры у пациентов с РАГ не только снижается АД, что уменьшает повреждающее действие высокого АД на органы мишени, но и отмечаются постпроцедурные органопротективные и репаративные эффекты.

ВЫВОДЫ

1. Разработанное новое оригинальное портативное устройство для проведения физиологических нагрузочных тестов ингаляционной гипероксии и гиперкапнии характеризуется точным дозированием газов (шаг 0,1 л/мин для кислорода и 0,01 л/мин для CO₂), быстрым предъявлением и снятием нагрузочных стимулов (менее 10 с) и стабильной концентрацией газов во вдыхаемой смеси. Дополнительными преимуществами прибора являются малый вес (5,8 кг), компактность (300/250/200 мм), физическая и инфекционная безопасность.
2. Изменения доплерографических характеристик кровотока в средней мозговой артерии при проведении ингаляционных тестов у здоровых добровольцев, могут быть разделены на три фазы: начальную (фазу стабильного кровотока), резерва (фазу отрицательных или положительных изменений скорости мозгового кровотока при гипероксии или гиперкапнии) и фазу ауторегуляции (восстановления исходных параметров кровотока после прекращения ингаляции газов).
3. Новый рациональный комплекс параметров ЦВР заключается в оценке цереброваскулярного резерва и ауторегуляторной способности артерий и состоит из расчетных коэффициентов и индексов, характеризующих силу и скорость ответной реакции артерии во время предъявления тестовой нагрузки, восстановительную реакцию артерии и поправочного коэффициента, учитывающего влияние изменения системного АД на мозговой кровоток.
4. Стандартность ответных сосудистых реакций у здоровых добровольцев позволяет оценить пределы изменения кровотока по мозговым сосудам (резервный и ауторегуляторный диапазоны), определить ее гендерные и возрастные особенности.
5. Новая классификация ЦВР у пациентов с АГ учитывает не только изменения линейной скорости кровотока, но и скорость ответа артерии на предъявляемые стимулы, а также критерии оценки фазы ауторегуляции. Доказано, что изменения ЦВР у пациентов с АГ характеризуются значимым снижением силы и скорости реакций в обеих фазах с различными типами нарушения ответных и ауторегуляторных реакций на нагрузочные тесты.
6. Частота встречаемости и тяжесть патологических реакций цереброваскулярного резерва и ауторегуляции возрастала от группы пациентов с АГ менее 5 лет, к группам пациентов с длительностью заболевания более 5 лет, сочетании АГ с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна и резистентной артериальной гипертензией.
7. Пациенты с нарушениями суточного ритма и высокими значениями временного индекса систолического АД в ночные часы имеют значимо худшие показатели резерва и ауторегуляции мозгового кровотока. В группах с нарушениями суточного профиля по типу non-dipper и night-picker «извращенные» типы ЦВР встречаются в 3,6 раза чаще, чем у пациентов нормальным суточным профилем АД.
8. Блокаторы рецепторов ангиотензина II (эпросартана мезилат, азилсартана медоксомил и валсартан), при применении средних доз, с равной эффективностью оказывают положительное влияние на параметры цереброваскулярной реактивности и ауторегуляцию периферических артерий.
9. При сочетании АГ и факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (курение и атеросклероз с сужением просвета крупных магистральных артерий более 30%), увеличении продолжительности заболевания происходит значительное снижение реактивности артерий. Увеличение массы тела пациента без сопутствующих нарушений углеводного обмена не влияет на показатели реактивности артерий, как ГМ, так и периферических.
10. У пациентов с АГ уже в молодом возрасте и с малой продолжительностью заболевания происходит раннее формирование дисфункции ЦВР сопряженной с МРТ признаками дисциркуляторных нарушений в структуре головного мозга.
11. У больных с АГ в сочетании с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна определяются характерные особенности нарушений ауторегуляции тонуса

церебральных и периферических артерий в виде усиленной реакции мозгового кровотока на гиперкапнические стимулы и выраженной задержки процессов восстановления мозгового кровотока, а также нарушение эндотелийзависимой вазодилатации.

12. У пациентов с резистентной АГ имеются разнообразные нарушения ЦВР - различные типы снижения ответных реакций на предъявляемые нагрузочные тесты в фазе резерва и замедление процессов восстановления мозгового кровотока в фазе ауторегуляции. В условиях гипероксии определяются специфические изменения в виде извращения ответной реакции артерий головного мозга на гипероксический тест и снижение всех компонентов (мышечного и эндотелийзависимого) реактивности периферических артерий.
13. Снижение системного АД после РЧД почек не сопровождается значимым снижением линейных и объемных скоростей кровотока в экстра- и интракраниальных артериях, что свидетельствует о безопасности процедуры.
14. Исходные уровни офисного систолического АД выше 170 мм рт.ст. и бета-адренореактивности эритроцитарных мембран более 40,6 у.е. являются (при учете обоих показателей) предиктором эффективности радиочастотной денервации почечных артерий - снижения офисного систолического АД более 10 мм рт.ст.
15. Через 6 месяцев после радиочастотной денервации почек определяется положительная динамика параметров обеих фаз ЦВР, а у пациентов, достигших уровня АД менее 140 мм рт.ст. при проведении гиперкапнического нагрузочного теста показатели становятся сопоставимы с параметрами здоровых добровольцев; уменьшается количество пациентов с признаками внутричерепной гипертензии с 23% до 8% по данным МРТ головного мозга. При этом частота встречаемости перивентрикулярного отека головного мозга и количество крупнофокальных повреждений головного мозга после процедуры не изменяется.
16. После радиочастотной денервации почек происходит прогрессирующее снижение объема левого предсердия, улучшение диастолической функции левого желудочка; уменьшение доли пациентов с его гипертрофией и положительная динамика изменения геометрии ЛЖ, с параллельной остановкой трансформации сердца в любую из неблагоприятных форм изменения его геометрии, на фоне снижения миокардиального стресса.
17. После радиочастотной денервации почек у пациентов с резистентной АГ отсутствуют статистически достоверные изменения скоростных показателей кровотока в стволе почечных артерий; происходит значимое прогрессирующее снижение внутрипочечного периферического сопротивления сосудов и улучшение дистального кровотока почек (по данным доплерографии); отмечается увеличение числа пациентов с улучшением объемного кровотока почек и улучшением ее эвакуаторной функции (по данным динамической нефросцинтиграфии при длительности наблюдения 12 месяцев); нет отрицательной динамики суточной протеинурии и скорости клубочковой фильтрации; в течение года не происходит прогрессирования, исходно имеющейся, почечной недостаточности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ТРАНСЛИРОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ

1. Метод ультразвукового транскраниального дуплексного сканирования артерий головного мозга на фоне проведения физиологических нагрузочных тестов ингаляционной гипероксии и щадящей гиперкапнии может быть рекомендован для неинвазивной динамической оценки ЦВР. В качестве модели для исследований МК в покое и при нагрузочных тестах целесообразно использовать среднюю мозговую артерию, как сосуд, наиболее хорошо визуализируемый при транскраниальной доплерографии и отражающий скоростные параметры кровотока в других магистральных артериях головного мозга.

2. С целью повышения точности, информативности и воспроизводимости результатов исследования ЦВР целесообразно использовать алгоритм отбора пациентов, включающий анализ данных о наличии дыхательной недостаточности, анатомических и/или функциональных препятствий для проведения нагрузочных тестов, непереносимости гиперкапнии, патологии и/или аномалии экстра- и интракраниальных артерий, низкого качества изображений при транскраниальном дуплексном сканировании артерий головного мозга и асимметрии кровотока в средней мозговой артерии с коэффициентом менее 30%.
3. В качестве нагрузочных стимулов целесообразно использовать физиологические, эволюционно-привычные раздражители, воздействующие на метаболический механизм ЦВР - кислород и двуокись углерода. Оптимальное содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси составляет 100% (FiO₂ 100%), двуокиси углерода - 4 об.% (FiCO₂ 4%); рекомендуемая продолжительность каждого нагрузочного теста 2 минуты. Использование рекомендуемых параметров обеспечивает адекватное изменение пиковой систолической скорости кровотока (V_{ps}) по сравнению с исходным уровнем в средней мозговой артерии ($\leq -20\%$ для O₂ и $\geq 50\%$ для CO₂), безопасность и хорошую переносимость нагрузочных тестов пациентами.
4. Повысить стандартизацию и воспроизводимость результатов исследования цереброваскулярной реактивности при проведении ингаляционных нагрузочных тестов и оптимизировать технику их проведения можно путем использования нового разработанного и испытанного устройства, обеспечивающего точное дозирование газов, быстрое достижение тестовой концентрации, герметичность дыхательного контура и постоянство концентрации подаваемой газовой смеси за счет нереверсивного газотока.
5. Для комплексной оценки цереброваскулярной реактивности - фазы резерва (развития реакции при нагрузочном тесте) и фазы ауторегуляции (периода постнагрузочного восстановления) целесообразно использовать универсальную систему расчетов, включающую количественные характеристики силы и скорости реакций артерий головного мозга. Использование разработанных новых коэффициентов и индексов (нормализованный ответ резерва, тестовая скорость изменения кровотока, индекс восстановления) предоставляет существенную дополнительную информацию о состоянии резерва и ауторегуляции мозгового кровотока.
6. Новая классификация нарушений ЦВР по изменению силы и скорости развития реакции и восстановления мозгового кровотока после тестовой нагрузки применима как в случаях одностороннего поражения артерий, так и при диффузном их поражении. Классификация может быть рекомендована для описания функциональных нарушений МК при любой патологии, сопряженной с нарушением сосудистых реакций (атеросклероз, гипертензивная энцефалопатия, ангиотоксикоинфекционные, системные аутоиммунные и другие заболевания).
7. Оценка цереброваскулярной реактивности и ауторегуляции периферических артерий целесообразна у пациентов с АГ с целью ранней диагностики уязвимости мозгового кровотока, особенно, у пациентов молодого возраста (до 30 лет) и с малой продолжительностью заболевания. Комплексное исследование может быть настоятельно рекомендовано у пациентов с АГ и факторами риска сердечно-сосудистых осложнений: курением табака, при формировании атеросклероза с сужением просвета крупных магистральных артерий более 30%; у пациентов с нарушениями суточного ритма АД по типу non-dipper и night-picker; при уровнях систолического АД более 170 мм рт.ст. и резистентной артериальной гипертонии.
8. При выявлении у пациентов с АГ противоположно направленных реакций в фазе резерва при оценке цереброваскулярной реактивности или снижения показателей эндотелий зависимой вазодилатации периферических артерий может быть рекомендовано суточное мониторирование АД с целью выявления нарушений суточного ритма и повышения уровня систолического АД, а также дополнительное обследование для диагностики синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна и резистентной артериальной

- гипертонии.
9. При выявлении признаков нарушения ЦВР и ауторегуляции периферических артерий пациентам с АГ может быть рекомендовано назначение блокаторов рецепторов ангиотензина II, а именно эпросартана мезилата, азилсартана медоксомила и валсартана в средних дозах.
 10. Комплексные методы оценки ЦВР могут быть транслированы для практического применения с целью: диспансеризации населения для выявления латентной цереброваскулярной недостаточности; обследования пациентов с АГ для прогнозирования вероятности развития осложнений, контроля безопасности и эффективности лечения; диагностики функциональных нарушений кровообращения головного мозга при различных формах энцефалопатий; выявления дистальных ангиоспазмов различного генеза и локализации; оценки опасности прогрессирования поражения головного мозга при нарушениях кровообращения, изучения и обоснования рациональных методов лечения нарушений ЦВР головного мозга, как предшественников тяжелых органических поражений; решения вопросов о показаниях к хирургическому лечению больных с ишемией головного мозга; оценки потенциальной эффективности применения гиперкапнических тренировок; определения функциональной доминантности полушарий головного мозга; изучения нейропсихических реакций головного мозга и возможностей их коррекции в условиях гипер- и гипоксии для определения прогноза данных реакций в экстремальных условиях; изучения адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы к изменению мозгового гомеостаза при одновременном использовании систем мониторингирования состояния пациента с комплексной оценкой жизненно-важных рефлексов (моторно-висцеральных, нейро-гуморальных, interoцептивных).
 11. Оценка состояния реактивности лучевой артерии у пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий может быть рекомендована в кардиохирургии для предоперационного прогнозирования состоятельности кондуита при аортокоронарном шунтировании. Снижение эндотелийзависимой вазодилатации менее 8% свидетельствует о высокой готовности к спазму шунта и, следовательно, нецелесообразности использования фрагмента данной артерии в качестве кондуита или необходимости предпринять специальные меры, направленные на лечение ангиоспазма и повторное исследование функциональной состоятельности артерии.
 12. Суммарная оценка исходных значений систолического АД и бета-адренореактивности мембран эритроцитов в пробах венозной крови пациентов с резистентной АГ является предиктором эффективности РЧД почек и может быть рекомендована для оптимизации подбора пациентов, определения целесообразности проведения и снижения себестоимости процедуры.
 13. Для пациентов с РАГ и структурно-функциональными изменениями ГМ (при выявлении дисфункции ЦВР, наличии МРТ признаков нарушений ликвородинамики и мелкофокальных повреждений), сердца (при увеличении объема ЛЖ, формировании диастолической дисфункции 2 типа, изменении его геометрии, формировании гипертрофии, особенно при утолщении межжелудочковой перегородки более 15,0 мм и задней стенки левого желудочка более 13,5 мм), почек (повышении периферического сопротивления, определяемого по снижению резистивных индексов при доплерографии в сегментарных артериях почек, а также объемного кровотока либо нарушении эвакуаторной функции почек, выявляемых при динамической реносцинтиграфии) и реактивности периферических сосудов (при снижении показателей ЭЗВД и ЭНВД периферических артерий) может быть рекомендована транскатетерная РЧД почек, учитывая органопротективные и репаративные эффекты процедуры.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

Глава в монографии

- Диагностика и лечение хронических форм недостаточности мозгового кровообращения у

больных с гипертонической болезнью. // под.ред. В.Ф.Мордовина, Р.С.Карпова. — Томск: STT, 2011. — глава 3. — С. 592.

Статьи в рецензируемых журналах из перечня, рекомендованного ВАК Минобрнауки России для публикации результатов докторских диссертаций:

1. Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Соколов А.А., Пекарский С.Е. Динамика показателей эндотелийзависимой вазодилатации и гипотензивная эффективность эднита у пациентов с артериальной гипертонией. // Кардиология. — 2001.—№6. — С. 31–33.
2. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. Связь изменений вазодилаторной функции эндотелия, структуры сосудов и сердца с нарушением суточного профиля АД. // Кардиология. — 2003. — № 1. — с. 36–39.
3. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Семке Г.В. Влияние индапамида на уровень артериального давления и сосудистую реактивность у пациентов с эссенциальной гипертонией. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2002. — № 1, — С. 27–29.
4. Т.М. Рипп, В.Ф. Мордовин, Н.В.Белокопытова, М.В.Колодина. Изменение ауторегуляции артерий и регрессия гипертрофии левого желудочка под влиянием гипотензивной терапии. // Сибирский медицинский журнал (Томск). — № 1-2. — 2003. — С 56–61.
5. Н.В. Белокопытова, В.Ф. Мордовин, Т.М. Рипп. Исследование гипотензивной эффективности индапа и его влияния на структурно – функциональные изменения сердца и ауторегуляцию тонуса периферических артерий. // Российский кардиологический журнал. — 2004. — №2. — Т.(46). — С. 60–63.
6. Рипп Т.М., Астанина И.А., Ворожцова И.Н., Мордовин В.Ф., Р.С.Карпов Функциональное состояние венозной системы головного мозга и суточный профиль артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью. // Терапевтический Архив. — 2005. — № 12. — С. 22–25.
7. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Солдатенко М.В., Семке Г.В., Трисс С.В. Связь показателей суточного мониторинга давления с развитием клинических поражений сонных артерий по данным проспективного исследования. // Терапевтический архив. — 2006. — № 12. — С. 46–49.
8. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. Гипотензивная эффективность и влияние на функцию эндотелия индапамида ретард и эналаприла у больных артериальной гипертонией. // Кардиология. — 2007. — № 47(4). — С. 45–51.
9. Гордеева Е.В., В.Ф.Мордовин, С.Е.Пекарский. Н.Л.Афанасьева, Т.М.Рипп, А.М.Русина. Частота возникновения сердечно—сосудистых осложнений и факторы риска формирования у пациентов с артериальной гипертензией по данным пятилетнего наблюдения. // Сибирский медицинский журнал (Томск). — 2008. — №2. — С. 59 – 62.
10. Рипп Т.М, Мордовин В.Ф., Карпов Р.С. Нарушение процессов цереброваскулярной регуляции и когнитивной функции у пациентов с АГ, возможности коррекции антагонистом рецепторов к ангиотензину — 2. // Артериальная гипертензия. — 2010. — №5. — том 16. — С. 5–8.
11. Рипп Т.М., Рипп Е.Г., Мордовин В.Ф. Оценка цереброваскулярного резерва. // Общая реаниматология. — 2010. — V I; 6. — С. 39–44.
12. Заповодников С.К., Рипп Т.М., Мордовин В.Ф. Состояние ауторегуляции мозгового кровотока, жесткость артерий у больных с гипертонической болезнью и синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна. // Сибирский медицинский журнал (Томск). — 2011. — №.3. С 56 – 61.
13. С.Е. Пекарский, В.Ф. Мордовин, В.И. Варваренко, С.И. Винтизенко, А.Л. Крылов, Г.В. Семке, Т.М. Рипп, В.А. Личикаки, С.В. Попов. Транскатетерная денервация почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией: проспективное исследование эффективности и безопасности. // Артериальная гипертензия. — 2012. — № 5. — Том 18. — С. 429–434.
14. Рипп Т.М., Кондратьева Д.С., Мордовин В.Ф., Афанасьев С.А., Козлов Б.Н., Суслова Т.Е. Состоятельность лучевой артерии как кондуита при аортокоронарном шунтиро-

- вании, возможность профилактики спазма шунта. // Терапевтический архив. – 2012. – № 12. – С. 13–17.
15. Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Рипп Т.М., Козлов Б.Н., Мордовин В.Ф. Неинвазивная оценка функциональной состоятельности лучевой артерии как возможного сосудистого шунта при выполнении операций аортокоронарного шунтирования. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 19. – С. 33–36.
 16. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рябова Т.Р., Злобина М.В., Крылов А.Л., Лечицаки В.А., Попов С.В., Карпов Р.С. Симпатическая денервация почечных артерий для лечения резистентной гипертензии, ультразвуковой контроль безопасности метода. // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19. – № 2. – С. 139 – 147.
 17. Афанасьева Н.Л., Пекарский С.Е., Мордовин В.Ф., Г.В.Семке, Рипп Т.М., Лечицаки В.А., Винтизенко С.И. Лукьяненко П.И., Карпов Р.С. Влияние транскатетерной денервации почечных артерий на уровень артериального давления и структурные изменения головного мозга у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19. – № 3. – С. 73–79.
 18. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Баев А.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Личикаки В.А., Крылов А.Л. Дополнительные благоприятные эффекты симпатической денервации почек при лечении резистентной артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа. // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20. – № 2. – С. 107–112.
 19. Пекарский С.Е., Баев А.Е., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Семке Г.В., Фальковская А.Ю., Ситкова Е.С., Личикаки В.А., Крылов А.Л., Попов С.В. Симпатическая денервация почек: устранение эффекта белого халата. // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20. – № 2. – С101–107.
 20. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рябова Т.Р., Злобина М.В., Семке Г.В., Фальковская А.Ю., Ситкова Е.С., Лечицаки В.А., Крылов А.Л. Кардиопротективные возможности денервации почек при лечении резистентной гипертензии, поиск предикторов эффективности. // Артериальная гипертензия. – 2014. – 20(6). – С. 128–133.
 21. Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Ситкова Е.С., Личикаки В.А., Трисс С.В. Использование современных медицинских технологий для диагностики и лечения больных артериальной гипертензией. // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2015. – № 2. – Том 30. – С. 29–35.
 22. Реброва Н.В., Анисимова Е.А., Саркисова О.Л., Мордовин В.Ф., Карпов Р.С., Рипп Т.М., Трифонова Т.М., Богомолова И. И. Реактивность сосудов головного мозга у больных ревматоидным артритом с артериальной гипертензией и без нее. // Терапевтический архив. – 2015. – № 4. – Т. 87. – С. 24 – 29.
 23. Ripp T.M., Mordovin V. F., Pekarskiy S. E., Ryabova T. R., Zlobina M. V., A. Baev E., Anfinogenova Y., Popov S. V. Predictors of Renal Denervation Efficacy in the Treatment of Resistant Hypertension. // Current Hypertension Reports. – 2015 Dec. – 17(12):90. DOI 10.1007/s11906 – 015 – 0603 – 8.
 24. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Баев А.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Личикаки В.А., Карпов Р.С. Антигипертензивный и плеiotропные эффекты ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. // Клиническая фармакология и терапия. – 2015. – Т. 24. – № 3. – С. 47–52.
 25. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Рипп Е.Г., Реброва Н.В., Семке Г.В., Пекарский С.Е., Фальковская А.Ю., Ситкова Е.С., Личикаки В.А., Зюбанова И.В. Комплексная оценка параметров цереброваскулярной реактивности. // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2016. – Том 31. – № 1. – С.12–17.
 26. Личикаки В.А., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Баев А.Е., Рябова Т.Р., Семке Г.В., Зюбанова И.В. Гипотензивная эффективность ренальной денервации и ее влияние на изменение степени выраженности гипертрофии левого желудочка. // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2016. – Том 31 № 2 – С15

– 18.

27. Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Личикаки В.А., Гусакова А.М., Баев А.Е. Динамика биохимических показателей сосудистого фиброза под влиянием ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией. // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2016. – Том 31 № 2 – С18–22.
28. Критерии отбора пациентов с резистентной артериальной гипертензией для симпатической денервации почек / Т.М. Рипп, Т.Ю. Реброва, В.Ф. Мордовин и др. // Терапевтический архив. – 2016. – № 8. – С. 14–18.
29. Возможность оценки эффективности симпатической денервации почечных артерий при резистентной артериальной гипертензии в ранние сроки после проведения радиочастотной абляции/ Т.Ю. Реброва, Т.М. Рипп, С.А. Афанасьев и др. // Терапевтический архив. – 2016. – № 8. – С. 14–18.

Патенты Российской Федерации:

1. Патент 53881 Российская Федерация, МПК А61В 8/00. Устройство для оценки цереброваскулярного резерва / Е.Г. Рипп, Т.М. Рипп, В.Е. Шипаков и др. – № 2005124614/22 ; заявл. 26.07.2005 ; опубл. 26.07.2005, Бюл. № 16. – 4 с.
2. Патент 2351281 Российская Федерация, МПК А61В 8/06. Способ оценки цереброваскулярной реактивности / Т.М. Рипп, Е.Г. Рипп, В.Ф. Мордовин, Ю.К. Подоксенов – № 2007137318/ 14 ; заявл. 08.10.07. опубл. 10.04.2009, Бюл. № 10. – 2 с.
3. Патент 2351282 Российская Федерация, МПК А61В 8/06, А61М 16/00. Способ оценки ауторегуляции мозгового кровотока / Т.М. Рипп, Е.Г. Рипп, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов. – № 2007137365/14 ; заявл. 08.10.2007 ; опубл. 10.04.2009, Бюл. № 10. – 11 с.
4. Патент 2421139 Российская Федерация, МПК А61В 8/00. Способ неинвазивной оценки функциональной состоятельности лучевой артерии для использования в качестве сосудистого шунта при выполнении операций аортокоронарного шунтирования / С.А. Афанасьев, Т.М. Рипп, Б.Н. Козлов и др. – № 2009124194/14 ; заявл. 24.06.2009 ; опубл. 20.08.12, Бюл. № 17. – 6 с.
5. Патент 2563449 Российская Федерация, МПК А61В 5/02. Способ отбора пациентов с медикаментозно-резистентной артериальной гипертензией для выполнения процедуры симпатической денервации почечных артерий / Т.М. Рипп, С.А. Афанасьев, В.Ф. Мордовин и др. – № 2014151548/14 ; заявл. 18.12.2014 ; опубл. 20.09.2015, Бюл. № 26. – 8 с.
6. Патент 2487686 Российская Федерация, МПК А61В18/12. Способ лечения резистентной артериальной гипертензии / С.Е. Пекарский, Т.М. Рипп, В.Ф. Мордовин и др. № 2012108988/14 ; заявл. 11.03.12. опубл. 20.07.2013, Бюл. № 20. - 10 с.
7. Патент 2554212 Российская Федерация, МПК А61В/5055. Способ оценки эффективности радиочастотной абляции почечных артерий у больных с резистентной артериальной гипертензией / О.В. Мочула, В.Ф. Ситкова, В.Ф. Мордовин, А.Е. Баев, Т.М. Рипп, В.Ю. Усов, С.Е. Пекарский. - № 2014125672/14; заявл. 24.06.14. опубл. 27.06.2015 Бюл. № 18. – 11 с.
8. Патент 2578461 Российская Федерация, МПК G01N 33/55. Способ оценки эффективности процедуры радиочастотной симпатической денервации почечных артерий у пациентов с медикаментозно-резистентной артериальной гипертензией / С.А. Афанасьев, Т.М. Рипп, Т.Ю. Реброва, В.Ф. Мордовин, С.Е. Пекарский, Е.В. Цымбалюк, Э.Ф. Муслимова, А.Л. Крылов, С.В. Попов. – № 2015103286/15; заявл. 02.02.2015 ; опубл. 27.03.2016, Бюл. № 9. – 11 с.

В материалах Международных и Всероссийских конгрессов, съездов и конференций опубликовано 190 тезисов и статей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИР	- время изоволюмического расслабления миокарда
ГЛЖ	- гипертрофия левого желудочка
ГМ	- головной мозг
ЗД	- здоровые добровольцы
ИМК	- интимо-медиальный комплекс
ИММ	- индекс массы миокарда
ИМТ	- индекс массы тела
КДО	- конечный диастолический объем
КСО	- конечный систолический объем
ЛА	- лучевая артерия
ЛЖ	- левый желудочек
ЛП	- ложноположительные результаты
ЛСК	- линейная скорость кровотока
МК	- мозговой кровоток
ММ	масса миокарда
МРТ	- магнитно-резонансная томография
ПА	- почечная артерия
ПлА	- плечевая артерия
РАГ	- резистентная артериальная гипертензия
РГ	- реактивная гиперемия
РЧД	- радиочастотная денервация
СА	- сонная артерия
СИ	- суточный индекс
СКАД	- самоконтроль АД
СКФ	- скорость клубочковой фильтрации
СМА	- средняя мозговая артерия
СМАД	- суточное мониторирование АД
СОАГС	- синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна
ССО	- сердечно-сосудистые осложнения
ТЗС	- толщина задней стенки
ТКДС	- транскраниальное дуплексное сканирование
ТМЖП	- толщина межжелудочковой перегородки
УЗ	- ультразвук, ультразвуковой (-ая)
ФВ	- фракция выброса
ЦВР	- цереброваскулярная реактивность
AI	- acceleration index, индекс ускорения кровотока
AT	- acceleration time, время ускорения кровотока
E/A	- отношение пиковых скоростей трансмитрального диастолического заполнения левого желудочка в фазу ранней диастолы (E) и систолы предсердий (A)
e'	- скорость движения боковых отделов фиброзного кольца митрального клапана в фазу ранней диастолы
TAMX	- time average maximal velocity, усредненная по времени максимальная скорость кровотока
Vm	- mean velocity, средняя скорость кровотока
Vps	- пиковая систолическая скорость кровотока
Ved	- конечная диастолическая скорость кровотока
PI	- пульсационный индекс
RI	- индекс резистентности
β-AP	- бета-адренореактивность

Автор выражает искреннюю благодарность учителю и наставнику академику РАН профессору Р.С. Карпову за формирование научных и клинических интересов; директору НИИ кардиологии академику РАН С.В. Попову за поддержку работы; бесконечно признателен за общее руководство научной работой и неоценимую организационную помощь в исследованиях профессору д.м.н. В.Ф. Мордовину; академику РАН профессору Е.В. Шляхто, член-корр. РАН А.О. Конради и академику РАН И.Е. Чазовой за проявленный интерес к работе и возможность представления результатов исследований на крупнейших Российских форумах. Автор благодарен за методическую помощь в начале пути исследований профессору д.м.н. А.А. Соколову; за поддержку направления исследований профессору д.м.н. В.П. Куликову; за консультативную, методическую помощь и неравнодушное отношение к проводимым исследованиям д.м.н. А. В. Врублевскому, А. А. Бощенко, к.м.н. Т.Р. Рябовой и М.В. Злобиной; за многолетнюю взаимно обогащающую совместную работу д.м.н. Семке Г.В., д.м.н. Пекарскому С.Е. и всему коллективу отдела АГ, а так же добровольцам контрольной группы, пациентам и помощникам в проведении нагрузочных тестов. Автор тепло благодарит профессоров д.м.н. С.А. Афанасьева, Б.Н. Козлова, В.Ю. Усова; сотрудников Т.Ю. Реброву, Д.С. Кондратьеву, А.Е. Баева, А.Е. Сухареву, Т.Е. Суслову, д.м.н. Ж.В. Веснину и коллективы всех лабораторий НИИ кардиологии за оказание помощи в исследовании и создании патентов. Автор признателен за помощь при подготовке англоязычных статей д.м.н. Я.Д. Анфиногеновой. И отдельная глубокая благодарность сотрудникам ФГБУ ВО СибГМУ Минздрава России: к.м.н. доценту Е.Г. Риппу и д.м.н. профессору Ю.К. Подоксенову за помощь в создании прибора для оценки цереброваскулярной реактивности и проведении контрольных исследований.