

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНСТВО НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ»

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

14.01.05 – кардиология (медицинские науки)

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант

доктор медицинских наук, профессор,

Мордовин В.Ф.

Томск – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	6
Глава 1. Обзор литературы.....	25
Глава 2. Характеристика пациентов и здоровых добровольцев, включенных в исследование. Дизайн и методы исследования.....	59
2.1 Дизайн исследования.....	59
2.2 Критерии включения пациентов и здоровых добровольцев в исследование и критерии исключения.....	61
2.3 Основные методы исследования и статистического анализа. Медицинские приборы, оборудование и фармакологические препараты, использованные в исследовании.....	62
Глава 3. Комплексные неинвазивные методы оценки цереброваскулярной реактивности (результаты исследований, обсуждение и заключение).....	79
3.1 Устройство для оценки цереброваскулярной реактивности.....	80
3.2 Транскраниальные доплерографические характеристики кровотока в средней мозговой артерии при проведении физиологических нагрузочных тестов у здоровых добровольцев.....	84
3.3 Определение рационального комплекса параметров ЦВР и количественных характеристик силы, скорости и процессов восстановления ауторегуляторных реакций у здоровых добровольцев. Комплексная методика и протокол оценки состояния цереброваскулярной реактивности.....	97
3.4 Гендерные особенности ауторегуляторных реакций артерий головного мозга и цереброваскулярного резерва.....	105
Глава 4. Цереброваскулярная реактивность у пациентов с артериальной гипертензией (результаты исследований, обсуждение и заключение).....	110
4.1 Комплексная оценка состояния цереброваскулярного резерва у пациентов с артериальной гипертензией.....	110
4.2 Классификация цереброваскулярной реактивности у пациентов с	

артериальной гипертензией.....	116
4.3 Особенности цереброваскулярной реактивности у пациентов с артериальной гипертензией продолжительностью менее и более 5 лет, сочетании артериальной гипертензии с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна и пациентов с резистивной артериальной гипертензией.....	123
Глава 5. Цереброваскулярная реактивность и ауторегуляция периферических артерий у пациентов с артериальной гипертензией (результаты исследований, обсуждение и заключение).....	131
5.1 Характеристики цереброваскулярной реактивности и ауторегуляции периферических артерий у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от уровня АД и суточного ритма.....	131
5.2 Влияние блокаторов рецепторов ангиотензина II на состояние цереброваскулярной реактивности и ауторегуляцию периферических артерий у пациентов с артериальной гипертензией.....	142
5.3 Характеристики цереброваскулярной реактивности и ауторегуляции периферических артерий у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.....	149
Глава 6. Цереброваскулярная реактивность и ауторегуляция кровотока в периферических артериях в отдельных группах пациентов с АГ (результаты исследований, обсуждение и заключение).....	163
6.1 Состояние цереброваскулярной реактивности и ауторегуляции кровотока в периферических артериях у пациентов АГ молодого возраста.....	163
6.2 Состояние цереброваскулярной реактивности и ауторегуляции кровотока в периферических артериях у пациентов с АГ и синдромом ночного апноэ/гипопноэ.....	169

6.3	Состояние цереброваскулярной реактивности и ауторегуляции кровотока в периферических артериях у пациентов с резистентной формой артериальной гипертензии.....	175
Глава 7. Влияние радиочастотной денервации почек на структурно-функциональные изменения головного мозга, сердца, почек и реактивность сосудов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. Органопротективные эффекты и предикторы эффективности процедуры радиочастотной денервации почек (результаты исследований, обсуждение и заключение).....		
7.1	Оценка динамики снижения АД у пациентов с РАГ после радиочастотной денервации почек и предикторы эффективности процедуры.....	186
7.2	Влияние радиочастотной денервации почек на цереброваскулярную реактивность и структурно-функциональные изменения головного мозга у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. Безопасность процедуры и органопротективные эффекты.....	196
7.3	Кардиопротективные эффекты радиочастотной денервации почек при лечении пациентов с резистентной артериальной гипертензией и предикторы эффективности процедуры.....	212
7.4	Безопасность и нефропротективные эффекты радиочастотной денервации почек при лечении пациентов с резистентной артериальной гипертензией.....	229
	Выводы.....	245
	Практические рекомендации.....	249
	Список сокращений.....	255
	Список литературы.....	258
	Приложение 1. Протокол оценки цереброваскулярной реактивности при гипероксии и гиперкапнии.....	302
	Приложение 2. Алгоритм отбора исследуемого для оценки	

цереброваскулярной реактивности.....	303
Приложение 3. Протокол исследования эндотелий зависимой и эндотелий независимой вазодилатации.....	304
Приложение 4. Список опубликованных научных работ по теме диссертации.....	305
Приложение 5. Патенты на изобретения Российской Федерации.....	342

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы и степень разработанности темы.

По прогнозам экспертов в ближайшие десятилетия сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) останутся ведущей причиной смертности (И.Е. Чазова и соавт., 2014; G. Mancia et al., 2013). Повышенное АД находится в независимой непрерывной связи с частотой сердечно-сосудистых осложнений и смертности (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, B. 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). В связи с возрастающим потоком информации о связи нарушений ЦВР с исходом заболеваний, развитием осложнений и рецидивов появились работы recommending учитывать влияние лечения на процессы резерва и ауторегуляции мозгового кровотока (МК), потенциальные возможности восстановления потенциала сосудов и обратного развития процессов мозговой недостаточности (Волосатов С.Н. и соавт., 2000; M.Z. Islam et al., 2016; K. Uekawa et al., 2016). Исследования LIFE, MOSES, SCAST, SCOPE (Mancia et al., 2013) и показали преимущественное снижение риска инсульта у сартанов против других групп препаратов. В отдельных немногочисленных исследованиях описаны цереброваскулярные протективные эффекты для блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) (G. Mancia et al.,

2013; G. Reboldi et al., 2008), однако нет работ, посвященных анализу влияния БРА на комплекс параметров ЦВР, несмотря на актуальность дифференцированного подбора терапии при нарушении ЦВР (Л.А. Гераскина, 2008). Несомненно, что активная антигипертензивная терапия требует тщательного мониторинга адекватности МК. Особое значение эта оценка приобретает при лечении пациентов с резистентной АГ (РАГ) (G. Mancía et al., 2008, 2013; N.S. Beckett et al., 2008; D. Urban et al., 2013). До настоящего момента остается очень мало научных работ по оценке влияния медикаментозной терапии на цереброваскулярный резерв, а публикаций по влиянию на ЦВР радиочастотной денервации почечных артерий (РЧД ПА) нет совсем.

ЦВР сосудов ГМ 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.V. 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 ЦВР нового метода лечения – РЧД ПА.

Другое направление исследования кровотока при АГ – изучение нарушений ауторегуляции периферических артерий (Н. 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 (М.С. Corretti et al., 2002; L. Tang et al., 2010). Другим актуальным аспектом исследования состояния ауторегуляции периферических артерий является возможность использования полученных 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 КШ 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 интра- процедурных 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 дальнейших исследований – поиск предикторов эффективности процедуры и определение критериев рационального отбора пациентов для РЧД ПА, с целью повышения эффективности и снижения затрат на лечение. Анализируя данные регистра Global Symplcity Registry, в настоящее время изучают возможные связи результата РЧД ПА с особенностями техники ее проведения и опытом оператора, с техническими особенностями процедуры, типами устройств для РЧД ПА. F. Mahfoud в 2014 представляя данные Международного Регистра Symplcity (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 прогнозируемость 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 ангио- протективных эффектах РЧД ПА. Но имеются данные о том, что денервация почек достоверно снижала АД и уровни ренина и ET-1; улучшает некоторые параметры диастолической функции 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 вазодилататорный 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; S. 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.

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 васкулярного 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 протоколы оценки цереброваскулярной реактивности.
3. Изучить транскраниальные доплерографические характеристики кровотока в артериях головного мозга при проведении физиологических нагрузочных тестов, возрастные и гендерные особенности цереброваскулярного резерва и ауторегуляции артерий здоровых добровольцев и определить диапазоны нормальных значений; определить параметры цереброваскулярной реактивности у пациентов с продолжительностью АГ менее и более 5 лет, сочетании АГ с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна и пациентов с резистентной АГ.
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 сердечно-сосудистых 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 цереброваскулярной реактивности и ауторегуляцию периферических артерий у пациентов с АГ.
7. Определить предикторы эффективности радиочастотной денервации почек и разработать способ отбора респондеров; оценить безопасность снижения АД у пациентов с резистентной АГ после процедуры.
8. Изучить влияние радиочастотной денервации почек на структурно-функциональные изменения головного мозга у пациентов с резистентной АГ, 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, 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 цереброваскулярной реактивности - 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 изучено состояние цереброваскулярной реактивности артерий головного мозга у пациентов с артериальной гипертензией продолжительностью менее и более 5 лет, сочетании артериальной гипертензии с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна и пациентов с резистивной артериальной гипертензией и, на основании интерпретации коэффициентов и индексов цереброваскулярной реактивности. Была разработана новая классификация цереброваскулярной реактивности, учитывающая не только изменения линейной скорости

кровотока, но и скорость ответа артерии на предъявляемый тест, а также критерии оценки фазы ауторегуляции.

- Изучены особенности цереброваскулярной реактивности и ауторегуляции периферических артерий в зависимости от уровня и суточного ритма АД, произведена оценка вида и степени их нарушений у пациентов с различными формами артериальной гипертензии и при сочетании АГ с факторами риска сердечно-сосудистых осложнений.
- 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 артериальной гипертензией.
- Впервые в клиническом исследовании изучено влияние радиочастотной денервации почечных артерий на структурно-функциональные изменения головного мозга, сердца, почек и реактивность сосудов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией, органопротективные и репаративные эффекты процедуры.

Теоретическая и практическая значимость:

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 ауторегуляторных реакций артерий головного мозга и цереброваскулярного резерва, позволяющий оптимизировать технику проведения, повышение доступности, воспроизводимости, точности и информативности исследования (патент РФ № 53881 от 10.06.2006).
2. Критерии оценки цереброваскулярной реактивности, количественные и качественные характеристики силы и скорости реакций артерий головного мозга с использованием новых коэффициентов и индексов с учетом возраста и пола (патенты РФ № 2351281 от 10.04.2009 и № 2351282 от 10.04.2009).

3. Комплексная универсальная система расчетов, методика, алгоритм и протокол оценки цереброваскулярной реактивности 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 резистентной артериальной гипертонией, 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 цереброваскулярной реактивности позволяющим оценить качественные изменения и положительный или отрицательный сдвиг количественных фазово-скоростных показателей интракраниального

кровотока во время воздействия активирующих стимулов. Диапазоны нормальных значений показателей цереброваскулярной реактивности 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 артериальной гипертензией характеризуется наличием различных типов нарушения ответных и ауторегуляторных реакций артерий головного мозга на нагрузочные тесты с дисфункцией главных составляющих процесса цереброваскулярной реактивности (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 артериальной гипертензии (артериальная гипертензия до и более 5 лет, гипертония «белого халата», резистентная гипертензия), уровня и суточного ритма артериального давления, сочетания артериальной гипертензии 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 цереброваскулярной реактивности и показатели эндотелийзависимой вазодилатации периферических артерий.
5. Изменение эндотелийзависимой вазодилатации - снижение прироста диаметра лучевой артерии – является не только маркером структурно-функциональных изменений сосудов у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом, но и 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 артериального давления и бета-адренореактивности мембран эритроцитов в пробах венозной крови пациентов с резистентной артериальной гипертензией является предиктором эффективности радиочастотной денервации почечных артерий (снижение офисного систолического артериального давления ≥ 10 мм рт.ст.) и позволяет определить целесообразность проведения процедуры, значительно снижая ее себестоимость и риск развития осложнений.
7. Радиочастотная денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией не оказывает влияния на кровоток головного мозга (объемные и линейные скорости кровотока в экстра- и интракраниальных артериях) и цереброваскулярную реактивность, 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 мозгового кровотока и развития мозговых катастроф при выраженном снижении артериального давления.
8. Процедура радиочастотной денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией не только снижает артериальное давление, уменьшая повреждающее действие высокого артериального давления 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.

Личное участие автора заключалось в планировании исследования; изучении и анализе литературы по теме диссертации; отборе здоровых лиц и

больных с артериальной гипертензией 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 артериальных гипертензий 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; во 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 острым нарушением мозгового кровообращения ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница»; используются в педагогическом процессе при обучении слушателей на кафедрах терапии ФГБУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Апробация работы

Материалы диссертации были представлены и обсуждались на:

1. Всероссийской научно-практической конференции: “Современные возможности эффективной профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертензии”. — Москва: 5—6 июня 2001г.
2. Российском Национальном Конгрессе Кардиологов. — С—Петербург: 8—11 октября 2002 г.

3. 4-ом Российском научном форуме "Традиции Российской кардиологии и новые технологии в кардиологии XXI века". — Москва: 2002 г.
4. Российском национальном конгрессе кардиологов. — Москва: 2003 г.
5. 4-м Съезде Российской Ассоциации Специалистов Ультразвуковой Диагностики в Медицине. — Москва: 27—30 октября 2003 г.
6. Российском национальном конгрессе кардиологов «Российской кардиология от центра к регионам». — Томск: 12—14 октября 2004 г.
7. 1-м Международном симпозиуме по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку. — Тюмень: 24—26 ноября 2004 г.
8. 1-м Съезде кардиологов Сибирского Федерального Округа. Томск 2004г.
9. II Всероссийской научно—практической конференции. "Артериальная гипертония в практике врача терапевта, невролога, эндокринолога и кардиолога". — Москва: 1—2 марта 2006 г.
10. Всероссийской научно—практической конференции «Теоретические и практические аспекты АГ». — Казань: 1—2 марта 2007 г.
11. II Съезде кардиологов Сибирского федерального округа. — Томск: 6—7 июня 2007 г.
12. 5-ом Съезде Российской Ассоциации специалистов по УЗ диагностике в медицине. — Москва: 18—21 сентября 2007 г.
13. 11-ом Всероссийском конгрессе анестезиологов и реаниматологов. — Санкт—Петербург: 23—26 сентября 2008 г.
14. Межрегиональной научно—практической конференции Актуальные проблемы кардиологии. — Томск: 5—6 июня 2008 г.
15. Всероссийской научно—практической конференции «Артериальная гипертония и ее осложнения». — Волгоград: 3—5 марта 2009 г.
16. Всероссийской научно—практической конференции «Облитерирующие заболевания сосудов: проблемы и перспективы». — Кемерово: 19—20 июня 2009 г.
17. Объединенном съезде кардиологов и кардиохирургов СФО с международным участием. Томск: 29—30 мая 2009 г.

18. Международной конференции «Современная кардиология: эра инноваций». — Томск: 24—25 июня 2010 г.
19. V Всероссийской научно—практической конференции «Артериальная гипертензия и ее осложнения». — Волгоград: 3—5 марта 2009 г.
20. Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с V Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку и XVII ежегодной научно—практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». — Тюмень: 19—21 мая 2010 г.
21. Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с VI Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XVIII ежегодной научно—практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». — Тюмень: 18—20 мая 2011 г.
22. IV Съезде кардиологов СФО «Сердечно—сосудистые заболевания: от первичной профилактики до высоких технологий в повседневной практике» — Кемерово: 22—23/09/2011 г.
23. Российском национальном конгрессе кардиологов. — Москва: 11—13 октября, 2011 г.
24. VI Съезде Российской ассоциации специалистов УЗ диагностики в медицине. — Москва: 18—21/10 2011 г.
25. Всероссийской конференции по Кардионеврологии. — Самара: 27—28 октября 2011 г.
26. III Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с VII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XIX ежегодной научно—практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». — Тюмень: 2012 г.
27. Всероссийской конференции с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». — Самара: 24—25 октября 2012 г.
28. Российском национальном конгрессе кардиологов. «Кардиология: от науки — к практике». — Санкт—Петербург: — 25—27 октября 2013 г.

29. V Съезде кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирской наука — российской практике» совместно с межрегиональной научно—практической конференцией «Катетерные методы лечения резистентной артериальной гипертонии». — Кемерово: 2014.
30. X Ежегодном Всероссийском Конгрессе по Артериальной Гипертонии — Москва: 19–21 марта 2014 г.
31. Российском национальном конгрессе кардиологов: «Инновации и прогресс в кардиологии». — Казань: 24–26 сентября 2014 г.
32. XVIII Всероссийской научно—практической конференции «Многопрофильная больница: интеграция специальностей». — Ленинск—Кузнецкий: 2014.
33. Межрегиональной научно—практической конференции с международным участием «Инновационные подходы к эффективному контролю артериальных гипертоний» Томск: 23–24 октября 2014 г.
34. III Международном форуме кардиологов и терапевтов. Москва: — 24–26 марта 2014 г.
35. XI Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертония: от теории к практике». — Кемерово: 18–20 марта 2015 г.
36. III Международном Конгрессе «Артериальная гипертензия — от Короткова до наших дней». — Санкт—Петербург: 21–23 мая 2015 г.
37. VI международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с X Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXII ежегодной научно—практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». — Тюмень: 20–22 мая 2015 г.
38. IV Международном форуме кардиологов и терапевтов. — Москва: 30 марта —1 апреля 2015 г.
39. VI Съезде кардиологов Сибирского федерального округа «Трансляционная кардиология — путь к прогрессу!». — Томск: 2015.
40. VII Съезде специалистов ультразвуковой диагностики Сибири. Барнаул: 20–22 апреля 2016 г.

41. 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 мая 2016 г.
42. V Международном форуме кардиологов и терапевтов – Москва: – 29–31 марта 2016 г.
43. Российском Национальном Конгрессе кардиологов – Екатеринбург: – 22-24 сентября 2016 г.
44. 13th European Society of Hypertension. — Italy, Milan: June 13—17 - 2003.
45. 14th European Society of Hypertension. — Paris, France: June 14—17. — 2004.
46. 15th European Society of Hypertension. Milan, Italy: June 12—15 — 2005.
47. 16th European Society of Hypertension. — Madrid, Spain: June 12—15 — 2006.
48. 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. — Fukuoka, Japan: Oct. 15—19, 2006.
49. 17th Meeting European Society of Hypertension. — Milan, Italy: June 15 — 19, 2007.
50. 18th European and International Meeting of Hypertension. — Berlin, Germany: June 14 — 19, 2008.
51. 19th European and International Meeting of Hypertension. — Milan, Italy: June 12 — 16, 2009.
52. 20th European Meeting on Hypertension. — Oslo, Norway: June 18—21, 2010.
53. 21st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Prevention. — Milan, Italy: June 17—20, 2011.
54. 22nd European Meeting on Hypertension and cardiovascular protection. — London, UK: April 26—29, 2012.
55. ESH—satellite symposium “Resistant hypertension”. — St.Peterburg: May, 2012.
56. 23rd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. — Milan, Italy: June 14 — 17, 2013.
57. 24th European Meeting on Hypertension. — Greece, Athens: June 13 — 16, 2014.

58. 25nd European Meeting on Hypertension and cardiovascular protection. — Milan, Italy: — June 12—15, 2015.
59. ESH: European Society of Hypertension 26th Annual Meeting 2016. - Paris, France: June 10—13, 2016.
60. 26th Scientific Meeting of International Society of Hypertension 2016. - Seoul, Korea: September 24-29, 2016.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 27 статей в рецензируемых журналах из перечня ВАК Минобрнауки России и ведущих зарубежных журналах, 2 статьи в рецензируемых российских журналах, не входящих в перечень ВАК, глава в монографии «Диагностика и лечение хронических форм недостаточности мозгового кровообращения у больных с гипертонической болезнью» под ред. В.Ф. Мордовина, Р.С.Карпова и 191 статья и тезисы в материалах Международных (80) и Всероссийских (111) конгрессов, съездов и конференций (Приложение № 4). Кроме того, оформлены 9 и получены 8 патентов и 1 приоритетная справка на изобретения Российской Федерации (Приложение № 5).

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.

Автор выражает искреннюю благодарность учителю и наставнику академику РАН профессору Р.С. Карпову за формирование научных и клинических интересов; директору НИИ кардиологии член-корр. 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 профессорам А.О. Конради и 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.

Глава 1. Обзор литературы

Известно, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смерти во всем мире. Около 20 миллионов человек умерло от ССЗ в 2015 году (30% от всех смертей), из них смерти восьми миллионов человек были обусловлены ишемической болезнью сердца и семи миллионов - инсультами. По прогнозам, число смертей вследствие ССЗ к 2030 году увеличится до 23 млн. человек. Таким образом, в ближайшие десятилетия сердечно-сосудистые заболевания останутся ведущей причиной смертности [539, 387, 71]. Согласно данным эпидемиологических исследований, около 26% взрослого населения мира страдает артериальной гипертензией, 7,6 миллиона случаев преждевременной смерти (13,5% от общей численности) связаны с повышенным АД [174], но адекватный контроль АД в России достигается лишь у 24% пациентов [52, 37, 380, 200]. Повышенное АД находится в независимой непрерывной связи с частотой ряда сердечно-сосудистых событий, таких как инсульт, инфаркт миокарда, синдром внезапной смерти, сердечная недостаточность и периферическое поражение артерий [66, 366], причем снижение АД в результате лечения сопровождается пропорциональным снижением ССЗ и смертности, независимо от исходного уровня АД. У большинства пациентов в возрасте старше 50 лет именно систолическое АД (САД) является лучшим, чем диастолическое АД (ДАД), предиктором клинических событий [37, 200]. Широко известные метаанализы, в которых оценивались результаты рандомизированных контролируемых испытаний антигипертензивной терапии, показали, что каждые 10 мм рт.ст. снижения систолического АД снижает риск основных сердечно-сосудистых событий на 20%, 95% доверительный интервал составлял 17-23%. Условием включения исследования в метаанализ было не менее 1000 пациенто-лет. В общей сложности анализировались данные 123 исследований, включавшие 613815 пациентов со сроком наблюдений с 1966 по 2015 год [80, 99, 366].

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) в РФ ежегодно регистрируются у 400-450 тысяч человек, при этом острые нарушения мозгового кровообращения развиваются более чем у половины пациентов, что составляет 2,5-3,5 случая на 1000 жителей в год. Летальность в течение первого года от момента развития инсульта достигает 48-63%. У 72-80% выживших после инсульта наблюдаются нарушения, обуславливающие их инвалидизацию [16, 50, 76]. По данным регистра инсульта НИИ неврологии РАМН в России синдром АГ регистрируется, в зависимости от региона, у 77,1-97,3% больных от общего числа пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения [41, 16]. Инсульты значимо «молодеют» - доля случаев инсульта, развившегося в возрасте до 55 лет, в структуре всех нарушений мозгового кровообращения, увеличилась с 12,9% до 18,6% и заболеваемость на 100 тысяч населения увеличилась в те же сроки с 26 до 48 человек [327, 282, 389]. Следует учитывать также, что с увеличением продолжительности жизни населения растет число пациентов с развитием когнитивных расстройств и деменции. В России страдают деменцией до 15% лиц пожилого возраста, в том числе на долю сосудистой деменции приходится 1,5 млн. населения страны, что остро ставит проблему ранней диагностики и предотвращения сосудистых расстройств головного мозга (ГМ) [8, 56, 66, 172]. Известно, что пациенты с проявлениями недостаточности кровоснабжения головного мозга и АГ относятся к группе высокого риска развития нарушений мозгового кровообращения и хронических цереброваскулярных заболеваний [67, 117]. В основе клинических проявлений доинсультных стадий церебральных заболеваний, к которым отнесены функциональные проявления недостаточности мозгового кровообращения, в том числе и дисциркуляторная энцефалопатия, лежит недостаточное гемодинамическое обеспечение повышенной функциональной активности мозга, объясняемое неэффективностью компенсаторно-приспособительных реакций [6, 373]. Диффузность и симметричность цереброваскулярных расстройств при формировании начальных стадий цереброваскулярных заболеваний позволяют предположить первостепенную роль в их становлении дисфункции

регуляторных механизмов, а не ангиоархитектонического дефекта, при котором неизбежна приуроченность дисциркуляции к бассейну измененного сосуда [33, 72].

Несомненным является факт, что уровень мозгового кровотока всегда находится в прямой зависимости от величины перфузионного давления и обратно пропорционален сопротивлению мозговых сосудов. Поэтому на функциональном уровне всегда лишь эти две составляющие определяют величину мозгового кровотока и запускают ауторегуляторные механизмы компенсации [99, 48, 372]. Из этого следует, что понимание патогенетической сущности начальных стадий церебральных артериальных расстройств, от которой зависит успех профилактических мероприятий в отношении манифестных форм недостаточности мозгового кровотока и дисциркуляторной энцефалопатии, требует изучения системы мозгового кровотока с детальной характеристикой ее резервных и ауторегуляторных приспособительных возможностей. Именно исследованию ангиогенных механизмов, определяющих дальнейшую судьбу больных, посвящено наибольшее число работ о доинсультных этапах ЦВЗ. Однако данные этих исследований неоднозначны, а порой и противоречивы. Установленным фактом можно считать лишь нарастающую депрессию мозгового кровотока с опережающим ее распространением на паренхиматозные артерии [41, 72, 380, 200]. Вероятны формирования венозной дисциркуляции с прогрессированием неадекватности ауторегуляторных реакций и пролонгированная вазоконстрикция с гипо- и а-реактивностью всех сегментов сосудистого русла головного мозга, которая и обуславливает неполноценность компенсаторно-приспособительных реакций [33, 40, 42].

Процесс изменения кровотока в ответ на адекватный раздражитель получил название реактивность, величина прироста кровотока - резерв мозгового кровообращения, а относительное числовое выражение его – индексы или коэффициенты перфузионного резерва [334, 144, 193]. Оценка цереброваскулярной реактивности (ЦВР) заключается в определении

способности и возможности мозговых сосудов изменять свой диаметр и величину кровотока в ответ на стимулы физической и химической природы или психофизиологические стимулы [26, 28, 30]. Современные исследования продемонстрировали, что понятия цереброваскулярного резерва (вазодилататорная реакция с увеличением скоростных показателей) и ауторегуляции (спонтанное ее уменьшение после прекращения воздействия) отчетливо различаются, что указывает на возможно различные механизмы сохранности резервных и ауторегуляторных способностей мозгового кровотока. В работах Е. Carrera и L.K. Lee с соавт. 2009г. [124] не было определено статистически достоверной корреляции между исходными значениями, которые количественно характеризуют данные процессы. Было выдвинуто предположение о различии физиологических механизмов и необходимости дальнейших исследований для определения параметров, отражающих состояние церебрального резерва и/или процессы ауторегуляции и выбора самых рациональных показателей, как в прогностическом направлении, так и для определения тактики лечения патологических состояний [224].

По современным представлениям резерв и ауторегуляция кровоснабжения головного мозга обеспечивают поддержание постоянства мозгового кровотока и реализуются комплексно взаимодействующими регуляторными механизмами миогенной, метаболической, нейрогенной и эндотелиальной природы [24, 26, 30, 338]. Более изучена зависимость резерва мозгового кровотока от уровня системного АД, с непосредственным участием в регуляции экстра- и, главным образом, интракраниальных артерий [93]. Благодаря активной функции механизмов цереброваскулярной реактивности существует заданный диапазон изменений АД, внутри которого величина мозгового кровотока остается постоянной и достаточной для жизнеобеспечения мозга. При выходе АД за границы гомеостатического диапазона (САД более 150 мм рт.ст. или длительное воздействие гипертензии) наблюдается чрезмерное напряжение ауторегуляторных механизмов с последующим срывом резерва и ауторегуляции, приводящим к резкому уменьшению или повышению мозгового кровотока и, в

итоге, органическому поражению головного мозга [29, 31, 195, 229, 145, 235, 216]. В основе запуска основного механизма ЦВР – метаболического, лежит изменение уровня углекислого газа в веществе головного мозга и связанное с этим изменение рН. Экспериментальным путем установлено, что компенсаторное расширение артерий мозга и увеличение скорости кровотока (СК) начинается при падении напряжения кислорода ниже 50 - 60% от его нормального значения. Метаболические факторы (ионы водорода, карбонат, лактат, аденозин) поддерживают функциональную гиперемия за счет снижения уровня рН в межклеточной жидкости. Снижение концентрации водородных ионов в межклеточной жидкости приводит к сужению артериол. Лабильным и эффективным фактором, изменяющим рН, является парциальное давление углекислого газа (PCO_2). Существенные изменения мозгового кровотока происходят в пределах $PaCO_2$ от 25 до 60 мм рт.ст. При повышении $PaCO_2$ до 60 мм рт. ст. наступает выраженная вазодилатация, при снижении более 20 - 25 мм рт.ст. — выраженная вазоконстрикция с последующей гипоксией и сопутствующими метаболическими изменениями. Влияние изменяющейся гиперкапнии и гипероксии распространяется на все артерии мозга [12, 26, 31, 124, 108].

Известно, что «золотым стандартом» исследования сосудов головного мозга является рентгенконтрастная ангиография [234]. Однако, с точки зрения оценки цереброваскулярного резерва и ауторегуляции, ангиографические исследования имеют ряд недостатков: сложность полиплоскостной оценки просвета сосуда; невозможность оценки структуры внутрипросветных изменений и функционального состояния сосудистого русла, включая гемодинамические особенности кровотока на различных уровнях; невозможность выявления ранних доклинических признаков заболевания, сопровождающихся только изменениями сосудистой стенки, а также, инвазивность процедуры и наличие лучевой нагрузки при проведении исследования [30]. Выполнение интрацеребральных потоковых исследований (МРТ сосудов, радионуклидные исследования, МСКТ головного мозга)

сопряжены с большими временными затратами, высокой стоимостью и лучевой нагрузкой на пациента, что существенно ограничивает применение методов не только в клинической, но и научно-исследовательской практике, особенно при повторных и серийных наблюдениях [234, 114, 220]. Бесспорным является то, что для осуществления большинства представленных способов оценки цереброваскулярной реактивности необходимо наличие технически сложного, громоздкого и дорогостоящего оборудования, соответствующих реактивов или фармакологических препаратов. Многие из представленных методов сопряжены с радиоактивным или рентгеновским излучениями, являются инвазивными, а поэтому не безопасны, недостаточно оперативны и доступны, часто статичны [30, 26]. Наиболее распространенными из-за своей абсолютной неинвазивности, высокой информативности, точности, воспроизводимости, безопасности для пациента и относительной дешевизны являются ультразвуковые (УЗ) методы исследования (И) внутричерепной гемодинамики [4, 36, 63, 38, 39, 64, 236, 267], что позволяет рассматривать их как потенциально пригодные для серийной неинвазивной прямой оценки церебральной гемодинамики, способными конкурировать с инвазивными технологиями [30, 26]. Метод транскраниальной доплерографии обеспечивает регистрацию фазовых и скоростных характеристик кровотока в артериях мозга в режиме реального времени [24]. В связи с тем, что при постоянном просвете артерии линейная скорость кровотока (ЛСК) пропорциональна объемному кровотоку, она может, как самостоятельная величина, использоваться в качестве индикатора потока в исследуемом сосудистом бассейне [11, 218]. По данным литературы снижение ЛСК в бассейне базальной артерии мозга, входящей в состав виллизиева круга, связано с клиническими проявлениями острых и хронических сосудистых расстройств [198, 211, 257]. При избирательном изучении пациентов с инсультом в бассейне средней (С) мозговой артерии (МА) была выявлена специфичность транскраниальной доплерографии 100% и чувствительность 93% [352], что хорошо коррелирует с данными представленными рядом авторов [228, 369, 390].

В последнее время для получения информации о состоянии ауторегуляции мозгового кровообращения, цереброваскулярной реактивности и, в конечном счете, для определения состояния цереброваскулярного резерва мозгового кровообращения стали применяться транскраниальные доплерографические методы с предъявлением разнообразных физиологических нагрузочных тестов – «функциональная транскраниальная доплерография» [30, 24, 111, 236]. Используются нагрузочные стимулы физической (изменение газового состава крови, компрессия сосуда, ортостатическая проба) и химической природы (ацетазоламид, нитроглицерин и др.) или психофизиологические стимулы (чтение текста, разговор и др.). К нагрузочным стимулам, используемым для оценки цереброваскулярного резерва, с целью объективизации данных, предъявляют ряд требований: 1) специфичность стимула должна обеспечивать минимальное вовлечение рецепторных зон; 2) любой раздражитель должен вызывать минимальное количество простых ответных реакций; 3) раздражители должны имитировать стимулы свойственные естественным регуляторам мозгового кровообращения [13]. Распространены и просты в исполнении тесты, основанные на изменении функциональной активности мозга [246]. При этом выявлена отчетливая зависимость изменений мозгового кровотока от нейрональной активности [92]. Однако это сложные комплексные реакции, из которых трудно вычленить отдельные компоненты нарушения регуляции мозгового кровотока, кроме того они плохо воспроизводимы в проспективных исследованиях [31]. Нередко в качестве нагрузочного теста используется тест измерения динамики мозгового кровотока в условиях индуцированной системной гипотензии. Короткая компрессия просвета общей сонной артерии приводит к резкому падению давления с последующей дилататорной реакцией мозговых артерий [288, 370]. В обеспечении данной ауторегуляторной реакции принимают участие миогенный, метаболический, эндотелиальный и неврогенный механизмы. В связи с этим, получаемая при использовании данной пробы информация неспецифична и, главное, не безопасна [187, 269]. В научных и клинических исследованиях находят свое применение тесты с использованием

экзогенных химических стимулов. Есть отдельные сообщения об использовании в качестве нагрузочных тестов нимодипина и кетансерина или курантила, но отсутствие стандартизованных данных о характере ответа на эти тесты, довольно большое количество побочных эффектов, длительный период достижения максимально эффективной дозы и полувыведения, не сделали пробы широко распространенными [26, 29, 30]. Нагрузочная проба с внутривенным введением ацетазоламида (диамокса) позволяет получать стандартизованные данные [26, 261]. Сосудорасширяющее действие этого препарата весьма значительно и не уступает таковому при применении углекислого газа [29], но препарат малодоступен в России. При сопоставлении вазодилаторного эффекта 1-го грамма ацетазоламида, который использовался в качестве стандартизирующего, и ингаляции смеси 5% углекислого газа с воздухом, с помощью позитронно-эмиссионной томографии, Gambhir S. с соавторами еще в 1997 году [139] была выявлена значимая статистическая зависимость между степенями вазодилаторных ответов ($r=0,701$, $p<0,001$). Степень вазодилаторного ответа на гиперкапнический стимул составила 52%, на внутривенное введение ацетазоламида — 49,7%. Аналогичные данные при сравнении гиперкапнической (гипероксической) и медикаментозной (ацетазоламидом) нагрузок были получены Ringelstein E.B. с соавт., величина коэффициента корреляции $r = 0,79$ при значении $p<0,001$ (для гиперкапнической нагрузки) [254].

Таким образом, все рассмотренные способы оценки цереброваскулярной реактивности являются недостаточно точными и объективными, так как используют в качестве нагрузочных тестов несвойственные для системы регуляции мозгового кровообращения, и часто не естественные раздражители или стимулы многофункционального действия. Поэтому для получения достоверной информации о цереброваскулярной реактивности в качестве стимула химической природы, воздействующего на метаболический механизм ЦВР, целесообразно использовать физиологические раздражители, а именно, углекислый газ [63, 70], так как парциальное давление CO_2 — самый мощный и активный регулятор мозгового кровотока [30, 129, 238] или кислород,

являющиеся естественными информационными переносчиками в сосудистой системе. Оправдан поиск оптимальной концентрации CO_2 , так как гиперкапнический тест сопряжен с активным проявлением вегетативных реакций [227], ощущением нехватки воздуха, повышением АД [221]. Использование гиперкапнии желательно в оптимально щадящем режиме, особенно для пациентов с наличием гипертензивной энцефалопатии, мозговой кровотока которых весьма уязвим. Применяемые в клинике пробы с задержкой дыхания (гиперкапнический тест) или с гипервентиляцией (гипокапнический тест) используются, главным образом, для качественной оценки ауторегуляции мозгового кровотока [26, 129, 271], обладают крайне низкой воспроизводимостью и используются, как оценочно-ориентировочные тесты в клинике и не рекомендованы для научных исследований [29, 127]. Простая и обоснованная идея использования изменения парциального давления CO_2 подвигла к разработке различных способов ее осуществления, в том числе к созданию приборов с использованием закрытого контура, принцип действия которых основан на постепенном увеличении концентрации CO_2 в каком либо закрытом объеме за счет выдыхаемого пациентом воздуха [238]. Данный способ требует стандартизации с учетом: 1) индивидуальных особенностей каждого пациента (дыхательный объем, частота дыхания, уровень метаболизма и т.д.); 2) концентрации газов в выдыхаемом воздухе и контуре (капнография); 3) физических характеристик контура (материал, объем и т.д.); 4) газового состава артериальной крови [26, 24]. По данным Totaro R. с соавт. [127] ингаляционные тесты с использованием углекислого газа (наиболее часто используемые концентрации CO_2 - 5-7%) или 100% кислорода в большей степени поддаются стандартизации, обладают высокой специфичностью и воспроизводимостью [30]. Адекватное возрастание пиковой систолической (V_{ps}) СК по сравнению с исходным уровнем в СМА, по данным S. Kety и C. Smidt [214], составляет в среднем 43-52,5%. Вдыхание 2,5% смеси CO_2 с воздухом не меняет уровень мозгового кровотока, 5% смеси увеличивает СК на 50% и 7% смеси — на 100%. Кроме того, определена экспоненциальная зависимость между величиной

возрастания ЛСК в СМА и величиной P_{CO_2} с коэффициентом 0,0399 мм рт.ст. при нормотензии (среднее АД 90 мм рт. ст.) [30, 31, 134]. Гипероксия, в противоположность гиперкапнии, вызывает сужение артериол и соответствующие изменения кровотока в крупных артериальных сосудах [73]. Большинство авторов считает, что исследование реактивности мозговых сосудов необходимо проводить при использовании как гиперкапнической, так и гипокapнической (либо гипероксической) нагрузок и обязательно исходно в условиях нормокапнии [26, 30]. Данный подход позволяет оценить пределы изменения кровотока в мозговых сосудах (ауторегуляторный диапазон) и определить в ауторегуляторном диапазоне место, соответствующее кровотоку у конкретного больного, то есть оценить резервные, как вазоконстрикторные, так и дилататорные возможности системы мозгового кровообращения данного пациента [136]. Нерешенным остается вопрос оценки количественных показателей ЦВР. К настоящему моменту существует несколько способов количественного отражения церебрального резерва, в основе которых лежит динамическая оценка изменения параметров мозгового кровотока, которые учитывают его исходные значения и изменения (абсолютные или относительные) после воздействия [6, 26, 30, 238, 373]. Как правило, предлагаемые коэффициенты отличаются названиями. Путаница в терминологии значительно затрудняет оценку научных данных и не позволяет ориентироваться с помощью, какой из многочисленных функциональных проб был оценен цереброваскулярный резерв [13]. По мнению ряда исследователей величина цереброваскулярной реактивности, изученная при применении различных функциональных нагрузочных стимулов, зависит от пола и возраста пациентов [82], кроме того есть данные, что дополнительными факторами, усугубляющими нарушение сосудистой реактивности головного мозга, является возраст старше 60-ти лет. С другой стороны, существуют работы, в которых не выявляется возрастной зависимости состояния цереброваскулярной реактивности ни в группе здоровых лиц, ни у пациентов со стенозирующими поражениями в бассейне сонных артерий [26, 30, 29]. Противоречивые результаты

представленных исследований требуют дальнейшего активного изучения данного вопроса.

Таким образом, современная методика исследования цереброваскулярной реактивности заключается в оценке фоновых значений ЛСК в мозговых артериях с двух сторон; последовательном проведении нагрузочных проб, активирующих метаболический и/или миогенный механизмы регуляции; повторной оценке через стандартный временной интервал скоростных показателей в исследуемых артериях и расчете индексов реактивности, отражающих положительный или отрицательный прирост параметров кровотока [26, 24, 29, 30, 31, 118]. Однако до настоящего времени, не определены комплексные количественные параметры, характеризующие цереброваскулярную реактивность, которая складывается из двух самостоятельных фаз: резерва и ауторегуляции мозгового кровотока. Не исследовались процессы этапного развития и прогрессирования расстройств ЦВР у больных с АГ в сочетании с факторами риска и при различных формах АГ, в частности - при её тяжелых формах: в сочетании с нарушением функции дыхания во сне и при резистентной АГ, а также не было выполнено работ, посвященных анализу коррекции ЦВР после применения традиционных и инновационных методов лечения АГ.

Не меньший интерес представляет изучение возможностей использования оценки состояния ауторегуляции мозгового кровотока и цереброваскулярного резерва для прогнозирования исхода заболевания, развития осложнений и рецидивов, определения оптимальных сроков и тактики лечения больных [203, 126]. В ряде работ было продемонстрировано, что больные с низким вазоконстрикторным и вазодилаторным резервом имеют высокую предрасположенность к развитию ангиоспазма и острых нарушений мозгового кровообращения [26, 32, 31, 40]. В работах Т. Blaster, J.H. Halsey, X.S. Ni и соавт. показана возможность прогнозирования функционального исхода полушарного ишемического инсульта по значению ЛСК в СМА в первые часы заболевания [194, 334, 367]. Доказано, что снижение цереброваскулярной реактивности значительно повышает риск развития повторных острых церебральных ишемий

у пациентов с гемодинамически значимым поражением внутренней сонной артерии (ВСА) [144, 193, 236]. Выявлено, что значения ЛСК, пульсового индекса и коэффициентов реактивности являются значимыми для прогнозирования гиперемических осложнений после удаления артериовенозных мальформаций [38]. В исследованиях С.Н. Волосатова и соавт. [39] было показано, что показатели ауторегуляции, рассчитанные по данным транскраниального доплерографического мониторингирования каротидного компрессионного теста, оказались сниженными у пациентов с произошедшим ишемическим инсультом в обоих полушариях, что может свидетельствовать о тотальном снижении функции ауторегуляции мозгового кровообращения в остром периоде. Исследователями была выявлена достоверная разница между группами с благоприятным и неблагоприятными исходами инсульта по таким параметрам, как «коэффициент ауторегуляции» и «сила ауторегуляции». Эти параметры являлись надежными доплерографическими прогностическими маркерами. Работы К. Matsushita et al. продемонстрировали, что цереброваскулярная резистентность (ослабление резервных возможностей) значительно больше у пациентов с серьезным перивентрикулярным повреждением белого вещества, чем у пациентов без него. Анализ множественной регрессии показал, что ослабление резерва, было значимой и независимой детерминантой серьезности перивентрикулярных повреждений ($R = 0,34$, $P < 0,05$) [267]. Исследование, проведенное J.R. Marstrand, где изучалась цереброваскулярная реактивность с использованием диамокса или ацетазоламида, продемонстрировало, что показатели цереброваскулярной реактивности были достоверно ниже у пациентов с лакунарными инфарктами, чем в группе контроля. Множественная логистическая регрессия идентифицировала мужской пол, возраст и наличие лакунарного инфаркта при проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга как существенные и независимые факторы, связанные со снижением цереброваскулярной реактивности [121]. Значения артериального мозгового резерва были достоверно ниже у пациентов с множественными лакунами, чем у больных с единичным повреждением, выявлена отрицательная

корреляция между коэффициентами цереброваскулярной реактивности и количеством лакунарных инфарктов [121]. Аналогичные результаты были получены в исследованиях S. Miyaо и соавт., где было показано, что уровень АД и нарушение цереброваскулярной реактивности являются существенными и независимыми предикторами возникновения лакунарных инфарктов [227]. В рамках современной проблемы определения роли нарушения процессов ауторегуляции вообще и вазодилатации в частности, в том числе CO_2 -индуцированной, в формировании повреждения вещества головного мозга опубликована работа J. Birns и соавт., в которой было показано, что ауторегуляторный индекс коррелирует с уровнем АД, CO_2 - реактивность - с продолжительностью АГ. У пациентов с длительным стажем заболевания были установлена статистическая связь индекса реактивности с ночным снижением АД [125]. В ряде работ было показано, что снижение ЦВР значительно повышает риск развития повторных острых церебральных ишемий у пациентов с поражением внутренней сонной артерии (ВСА) и влияет на функциональный исход инсульта [4, 144]. В работах Lemke Н. и соавт. (2009) были представлены данные о том, что повреждение цереброваскулярного резерва ассоциировалось с высоким риском инсульта и установлена связь между изменениями параметров ЦВР (изменение СК мозговых артерий после стимуляции ацетилхолином) и наличием депрессии [128].

В вышеперечисленных работах проводилась оценка прогностической значимости абсолютных значений отдельных доплерографических параметров для групп пациентов с уже произошедшими структурными повреждениями головного мозга. Такой подход адекватен только для заболеваний, характеризующихся одним патогенетическим механизмом и соответствующим ему одним типом нарушения церебральной гемодинамики. Однако большинство цереброваскулярных заболеваний являются гетерогенными как по патогенезу, так и по гемодинамической картине, включая и хроническую ишемию головного мозга на фоне ГБ [69, 347, 268]. В этих случаях одно и то же абсолютное значение доплерографического параметра может иметь разное прогностическое

значение в зависимости от типа церебральной гемодинамики. Так, в исследованиях Siró P. и соавт. представлено, что развитие микро- и макроангиопатий, в том числе при утолщении интимо-медиального комплекса сонных артерий, так же ассоциируется с нарушением цереброваскулярной реактивности [108]. Нарушение церебральной реактивности может играть потенцирующую роль в развитии инсульта у пациентов с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) [341, 342]. Научный интерес в этой сфере подтвержден появлением в 2009 году работы Nasr N. и соавт., которые обнаружили, что показатели, отражающие процесс церебральной ауторегуляции (средний ауторегуляторный индекс, изменение коэффициента корреляции между средней СК и средним АД) были хуже у пациентов с СОАГС по сравнению со здоровыми и коррелировали с некоторыми показателями расстройства респираторного дыхания во сне, например с индексом АНІ - (Apnea-Hypopnea Index) ($P = 0,003$) [116]. В последние годы было продемонстрировано (Portegies M.L.P. и соавт., 2014), что, как и для острого нарушения мозгового кровотока (ОНМК), в механизмах формирования хронической гипертензивной энцефалопатии существенное значение имеют нарушения реактивности сосудистого тонуса [122].

Доказательствами современного научного интереса к проблеме детального изучения типов и степени нарушений цереброваскулярного резерва, а так же определения прогностической значимости и возможности выделения маркеров - факторов риска мозговых катастроф у пациентов с АГ, являются статистика увеличения числа публикаций по данной теме (публикационная активность по данным PubMed: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=cerebral + autoregulation](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=cerebral+autoregulation) или [+ vascular + reactivity](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=vascular+reactivity)), публикации экспериментальных работ [115] и планирование длительных проспективных исследований, в частности Long-term changes in dynamic cerebral autoregulation, которое охватит десятилетие с оценкой динамики ауторегуляторного индекса и уже показало значимое ухудшение параметров ауторегуляции ($\Delta\text{ARI} = 1,1$, $P = 0,021$) с возрастом [229].

В связи с возрастающим потоком информации о связи нарушений ЦВР с исходом заболеваний, развитием осложнений и рецидивов появились работы recommending учитывать влияние лечения на процессы резерва и ауторегуляции мозгового кровотока [56, 209, 123, 241, 53]. В них продемонстрирована вероятность сохранения и восстановления компенсаторного потенциала сосудов ГМ, потенциальные возможности обратного развития процессов мозговой недостаточности на фоне терапии. В работах В. Э. Смяловского и соавт. указано, что лечебные мероприятия в остром периоде инсульта, в первую очередь должны быть направлены на восстановление ауторегуляторных механизмов мозгового кровообращения, как одного из ключевых звеньев патогенеза катастрофы в сосудистом бассейне головного мозга [39]. В современных рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2013) подчеркивается, что антигипертензивная терапия сопровождается значительным снижением риска фатального и не фатального инсульта (на 30-40%) [380]. К настоящему моменту существует целый ряд доказательных исследований подтверждающих, что терапия с использованием современных групп антигипертензивных препаратов предотвращает риск развития сердечно сосудистых осложнений (ССО) в целом на 22-42% по сравнению с плацебо, это клинические исследования: HOPE [161], FEVER [210, 361], Coore & Warrender [142], SHEP [277], Syst-Eur [286], PROGRESS [287], HYVET [375], STOP [242] и другие [162, 318, 386, 270, 163, 101]. Есть данные о применении антагонистов рецепторов к ангиотензину 2 - сартанов. Такие исследования, как LIFE [107], SCOPE [363], ACCESS [353], SCAST [354] и другие показали преимущественное снижение риска инсульта на 25-52,5% у сартанов против других групп препаратов. В исследовании MOSES установлено снижение риска повторного инсульта в группе эпросартана на 25% ($p=0,02$). Наиболее вероятные пути реализации защитного эффекта сартанов при предотвращении мозговых сосудистых катастроф представляются не только в снижении уровня АД и конкурентном связывании с рецепторами ангиотензина 1, но и в способности уменьшать активность симпатической нервной системы (СНС) [243]. В

отдельных немногочисленных исследованиях описаны цереброваскулярные протективные эффекты для БРА и проведены сравнения с препаратами других групп [380, 137], однако нет работ, посвященных анализу влияния современных блокаторов рецепторов к ангиотензину II на комплекс параметров ЦВР. Исследователи отмечают, что изучение механизмов влияния БРА на артериальную реактивность актуально и целесообразно для определения рациональной тактики терапии на основе дифференцированного подбора антигипертензивного препарата у пациентов с нарушениями ЦВР. Известно, что искусственное снижение АД до средневозрастных популяционных значений при антигипертензивной терапии может привести к снижению мозгового кровотока и нарушению перфузии, а затем и возможному срыву уже поврежденных реакций ауторегуляции и явиться ятрогенной причиной развития неврологического дефицита, что подтверждают данные исследования Л.А. Гераскиной с соавт. По результатам ТКДГ, на фоне управляемого снижения систолического АД на 15-20%, а диастолического на 15% происходит патологическое уменьшение мозгового кровотока [12], что, в свою очередь, связано с повышением риска общей сердечно-сосудистой смертности [117]. Поэтому все исследователи единодушны во мнении, что активная антигипертензивная терапия требует тщательного мониторинга резервных и ауторегуляторных способностей артерий ГМ к поддержанию адекватного мозгового кровотока. Особое значение оценка функциональных возможностей кровообращения ГМ приобретает при лечении пациентов с резистентной АГ (РАГ), у которых, несмотря на тщательно разработанную стратегию медикаментозного лечения, достичь целевых уровней АД удастся лишь в 13-40% [289, 374, 378]. Понятие РАГ выделяется для определения задач по выбору тактики рационального обследования и лечения [380, 319]. Прогноз для больных с РАГ, в сравнении с пациентами, у которых целевое АД достигается при комбинации менее 3-х препаратов, представлен сравнительно недавно в исследовании Daugherty S.L. и соавт. (2012), где при анализе данных проспективного наблюдения 205750 пациентов в течение 3,8 года было

установлено, что эти группы различаются по частоте развития инфаркта миокарда (1,5 и 1,1%, $p=0,06$), периферических сосудистых расстройств (1,9 и 1,4%, $p=0,02$) и инсультов (2,6 и 1,9%, $p<0,01$). В группе пациентов с РАГ чаще регистрировались случаи хронической сердечной (0,4 и 0,3%) и почечной недостаточности (14,5 и 10,4%) и смерти (21 и 19%) [206], что является логичным, так как длительное повреждающее действие высокого уровня АД с повышением активности симпатической нервной системы, играющей ключевую роль в формировании РАГ [206, 188, 348], приводят к раннему развитию и прогрессированию поражений органов-мишеней. Несмотря на наличие проблемы сохранения церебрального кровотока при антигипертензивной терапии, до настоящего момента остается очень мало научных работ по оценке влияния медикаментозной терапии на цереброваскулярный резерв, а публикаций по влиянию на ЦВР радиочастотной денервации почек, до настоящего момента нет совсем.

На основании вышеизложенного, актуальность разработки методов количественной оценки цереброваскулярной реактивности с использованием физиологических нагрузочных тестов и исследования состояния ЦВР у пациентов с АГ обусловлена: 1) прогрессирующим ростом ССО и цереброваскулярных заболеваний, в частности инсультов, в том числе у пациентов молодого возраста, учитывая, что основной причиной их развития является АГ; 2) появлением единичных публикаций о том, что в основе цереброваскулярных расстройств при формировании начальных стадий цереброваскулярных заболеваний лежит недостаточное гемодинамическое обеспечение функциональной активности мозга, объясняемое неэффективностью компенсаторно-приспособительных реакций – дисфункцией цереброваскулярной реактивности; 3) практически полным отсутствием данных о состоянии ауторегуляции и резервных возможностях артерий ГМ у пациентов с АГ и при сочетании АГ с факторами риска ССО, наличии синдрома нарушения дыхания во сне и при резистентных формах АГ; 4) ограниченными возможностями функциональных исследований МК инвазивными методами с использованием

контрастных веществ и методами лучевой диагностики с использованием радиоактивного излучения; 5) высоким риском нарушений кровообращения ГМ у пациентов с АГ при не физиологических нагрузочных тестах и отсутствием комплексных количественных параметров, характеризующих цереброваскулярную реактивность; 6) появлением в последние годы информации о связи нарушений ЦВР с исходом заболеваний, развитием осложнений и рецидивов, малым количеством научных работ по оценке вероятности сохранения и восстановления компенсаторного потенциала артерий и потенциальных возможностей обратного развития патологических процессов на фоне современной антигипертензивной терапии и полным отсутствием исследований влияния на ЦВР нового метода лечения - радиочастотной денервации почечных артерий.

Другое направление исследования ауторегуляции кровотока при артериальной гипертензии – изучение нарушений ауторегуляции периферических артерий [19, 55, 78]. Одной из причин нарушающих стабильность функционального состояния системы кровообращения при АГ, становятся постепенно накапливающиеся изменения артерий [87, 88, 345]. По современным представлениям ключевая роль в динамике состояния сосудистой стенки, в развитии, как гипертрофии ее, так и инволютивных изменений принадлежит эндотелию. Эндотелиоциты обладают "механосенсорами", определяющими их функциональный ответ и управление подлежащими гладкомышечными клетками. При изменениях давления в сосудах и напряжения сдвига эндотелий обеспечивает стабилизацию кровотока за счет реакции вазодилатации или вазоконстрикции. Механочувствительность эндотелия определяет также медленно действующую регуляцию массы мышечной оболочки сосуда, толщину его интимы и выработку межклеточного матрикса. Эта регуляция опосредована тканевыми факторами роста и компонентами системы кальций-мобилизующих паракринных гормонов [170, 183, 251]. Именно эндотелий, выстилающий всю кровеносную систему, как паракринный орган, участвует в вазорегуляции, тромбогенезе, воспалении и является ключевым

звеном в патогенезе артериальной гипертензии, атеросклероза и сахарного диабета. В монографии коллег под редакцией П.А. Лебедева приведено утверждение, что «...именно дисфункция сосудистого эндотелия является тем недостающим звеном, которое связывает воедино все факторы сердечно-сосудистого риска и, очевидно, является суррогатным инструментальным критерием ремоделирования сердечно-сосудистой системы (ССС)...» [15]. Клетки эндотелия, вырабатывая эндотелиальные вазодилатирующие (оксид азота, эндотелиальный гиперполяризующий фактор и простациклин) и вазоконстрикторные факторы, моделируют тонус гладких мышц и регулируют просвет сосуда, обеспечивая тем самым изменение местного кровотока в зависимости от реальных потребностей тканей и стабильность системного АД. При активации симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой систем (РАС) при гипертензии [197], гипоксии - характер биохимической активности эндотелиальной клетки резко меняется. Она продуцирует и выбрасывает констрикторные субстанции - эндотелин, ангиотензин-II, тромбоксан A_2 . В избытке образуются эндопероксидазы и свободные кислородосодержащие радикалы, которые инактивируют NO. Они смещают вектор активности эндотелиальной клетки в сторону вазоконстрикции и адгезивности тромбоцитов, усиливают продукцию эндотелина и инициируют факторы пролиферации гладкомышечных волокон, главным образом, образование трансформирующего фактора роста бета-1, который усиливает продукцию фибробластами экстрацеллюлярного матрикса [58, 251, 323, 351, 259]. Пока эндотелий не поврежден он полноценно и сбалансировано синтезирует вазодилатирующие факторы. Функциональная способность резистивной артерии зависит от целого ряда составляющих, основными из которых являются мышечный тонус и сохранность сбалансированной функции эндотелия, которые весьма лабильны и зависимы от повреждающего действия, а так же возраста, атеросклероза и гипертензии [148, 255]. Дисфункция эндотелия, возникающая в результате механических, инфекционных, обменных, иммунокомплексных и т.п. воздействий, приводит к изменению его активности, при этом начинают

синтезироваться преимущественно вазоконстрикторные, провоспалительные и адгезирующие факторы [59, 181]. Во многих исследованиях было продемонстрировано, что нарушение функции эндотелия имеет место при артериальной гипертензии, атеросклерозе, сердечной недостаточности (СН) и при других сердечно-сосудистых заболеваниях [1, 3, 5, 75, 223, 283, 383]. Интригующим стало открытие Fontes-Guerra P. и соавт. (2015) [253] в исследовании которых было показано, что тип профиля non - dipper был более распространен у пациентов с РАГ и нарушенной ауторегуляцией сосудов - non-dipper пациенты с низкой ЭЗВД - 61,2% и с низкой ЭНВД - 64,3%. Хотя и ЭЗВД и ЭНВД были определены у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска и ИБС, нарушение ЭНВД, как полагают исследователи, связано со структурными изменениями сосудов с участием гладкомышечных клеток и, при атеросклеротических поражениях сосудов, соответственно, являются выражением более поздних стадий заболевания. Тем не менее, различия между ЭЗВД и ЭНВД и их связь с тяжестью атеросклероза остаются неясными, особенно у больных с артериальной гипертензией. [330]. Согласно исследованию Maruhashi T (2013), в общей популяции ЭЗВД следует интерпретировать как показатель сосудистой функции, отражающей как эндотелий-зависимую, так и эндотелий-независимую вазодилатацию у пациентов с нарушением ауторегуляции, которые находятся в прямой связи с факторами риска кардиоваскулярных событий и являются суррогатным маркером ССО [252]. Вполне возможно, что ЭЗВД и ЭНВД у пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями может быть различной при разных клинических ситуациях. Вероятно, что сосудистая дисфункция является причинным фактором, влияющим на суточную вариабельность АД. Но может быть и наоборот высокое ночное АД, и, как следствие, снижение разницы артериального давления день-ночь, может быть причиной нарушенной функции сосудов. Чтобы прояснить этот спорный вопрос, по мнению авторов, необходимы проспективные исследования в различных условиях [260, 295].

С клинической точки зрения важно выбрать лечение, которое могло бы улучшить эндотелиальную функцию. Доказано, что ряд лечебных мероприятий эффективен при эндотелиальной дисфункции (ЭД) - это и терапия антигипертензивными препаратами, статинами, тиазолидинонами, и вспомогательное лечение в виде L-аргинина (субстрат для образования оксида азота (NO)), эстроген-заместительная терапия, витамин С, модификация образа жизни и другое [15, 58, 95, 247, 102, 89, 324]. Прием в пищу полиненасыщенных жирных кислот потенцирует эндотелий-зависимую релаксацию коронарных артерий в ответ на различные стимулы. Аналогичным образом оказывают благоприятное влияние биофлавоноиды и другие полифенолы, которые содержатся в красном вине, зеленом чае и темном шоколаде. Благоприятное влияние перечисленных интервенций указывает на то, что дисфункции эндотелия это обратимый процесс. Многочисленные исследования показали, что реактивность плечевой артерии (ПлА) увеличивается после модификации факторов риска и лечения некоторыми группами медикаментов, что, как известно, снижает риск ССО [250, 169, 207, 192], но до настоящего момента ничего не известно о влиянии симпатической денервации почек на состояние поток-зависимой вазодилатации периферических артерий.

В настоящее время актуальными проблемами в кардиологии и, особенно в хирургическом лечении ИБС остаются выбор наиболее подходящего и перспективного сосуда для будущего шунта и активный поиск медикаментозной профилактики и лечения послеоперационного спазма артериальных шунтов [10, 175]. В практике выполнения операций аорто- и маммаро- коронарного шунтирования (АКШ и МКШ) кардиохирурги в качестве шунтов все больше предпочитают использовать артериальные сосуды, учитывая их максимальное структурное сродство к замещаемой коронарной артерии и доказанные более продолжительные сроки функционирования. Наиболее часто используется в качестве шунта при коронарных операциях лучевая артерия (ЛА) [360, 284, 333, 217]. При этом, решая вопрос об использовании ЛА в качестве шунта, кардиохирург должен быть уверен, что функциональная вазодилататорная

способность артерии сохранена. Известно, что в условиях хронической сердечно-сосудистой патологии, особенно сопряженной с атеросклерозом, изменению подвержены не только коронарные, но и другие артерии, и дисфункция сосудистого эндотелия может стать причиной того, что артерии, используемые в качестве кондуитов при КШ, сохраняют повышенную готовность к спазму в интра- и после- операционном периодах [182]. Наиболее информативным показателем, отражающим прогнозируемый риск развития спазма коронарного шунта выполненного фрагментом ЛА, может являться изменение диаметра этой артерии при оценке эндотелий зависимой (ЭЗ) способности ЛА. Наиболее подходящим и хорошо воспроизводимым методом оценки суммарных вазодилататорных свойств артерии является ультразвуковой доплерографический способ определения ЭЗВД, стимулированной усиленным внутрисосудистым кровотоком [175].

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 предварительной оценки артерии-донора и профилактика ее спазма позволит в предоперационном периоде выбирать рациональную тактику лечения, которая может быть жизнеопределяющим фактором при хирургическом лечении стенозирующего атеросклероза коронарных артерий [34, 44, 62].

Еще одним перспективным направлением является исследование влияния нового метода лечения радиочастотной денервации (РЧД) почечных артерий (ПА) на структурно-функциональные изменения органов мишеней при гипертензии. Актуальность применения новых инвазивных методов лечения АГ в настоящее время обусловлена целым рядом причин. Несмотря на широкий выбор антигипертензивных препаратов с возможностью их многочисленных комбинаций, оптимальный контроль уровня АД (снижение до целевых уровней) часто не удается достичь у 50% больных гипертензией [18, 196, 381]. Причинами снижения эффективности терапевтического лечения являются: низкая

приверженность к лечению пациентов с АГ, которая часто связана со скрытым течением заболевания (длительным периодом постепенного становления устойчивой гипертензии при отсутствии явных симптомов дискомфорта); пропуск приема препаратов; прием медикаментов, не оптимизированных по механизму действия или дозам; применение патогенетически не оправданных комбинаций; побочные эффекты лекарственных средств и нежелание пациентов принимать пожизненно многокомпонентную терапию [150, 321, 364]. Кроме того, известны особые формы резистентной и рефрактерной АГ, встречаемость которых не так уж мала и составляет от 12 до 40% в зависимости от изучаемой популяции [153, 377, 245]. Понятие резистентная АГ определяется как неконтролируемая АГ на фоне приема 3-х антигипертензивных препаратов, включая диуретик в адекватных дозах, либо контролируемый уровень АД при приеме 4-х и более групп препаратов [135]. Рефрактерная АГ определяется при неэффективности контроля АД на фоне приема 5 препаратов и более [339]. Кроме того, актуальность поиска и исследования новых методов инвазивного лечения связана с некоторым скептицизмом в ожидании нового прорыва появления эффективных медикаментозных средств после применения блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [135]. Разрабатываемые альтернативные медикаментам, либо дополняющие методы лечения гипертензии различаются по локализации воздействия агентов, которые так же разнообразны по способам воздействия. К настоящему моменту в мире предлагаются радиочастотные, ультразвуковые, химические методы воздействия с локализацией воздействия на почечные артерии, барорефлекторные зоны, участки головного и спинного мозга. Самое широкое распространение и клинический опыт применения имеет метод денервации почек в варианте транскатетерной внутрисосудистой радиочастотной абляции почечных артерий с большим разнообразием концевой части катетера, позволяющего распределять точечное радиочастотное воздействие различно по геометрии и количеству одномоментного воздействия: система Symplicity Ardian – моноточечный [301, 298]; Spyral – спираль с возможностью нанесения одномоментно по спирали 4

аблаций (Medtronic) [191]; EnligHTN (St. Jude) – концевая часть электрода в виде корзинки с возможностью нанесения 4 точечных аблаций с разной геометрией размещения внутри сосуда [265, 325]; система Vessix V2 (Boston Scientific) - радиочастотный баллонный катетер с биполярным золотыми электродами с возможностью доставки РЧ энергии к восьми парам электродов [244] и Covidien Introduces OneShot Renal Denervation System (Covidien)– орошаемый баллон с полосой радиочастотного воздействия в виде спирали внутри ПА [178, 266].

Иной способ воздействия на адвентицию сосуда предлагает технология PARADISE technology Percutaneous Renal Denervation System (ReCor), которая включает в себя 6 French катетер с цилиндрическим преобразователем и возможностью охлаждения стенки артерии, который излучает ультразвуковую энергию по окружности [141]. Менее распространены и находятся на этапе экспериментальных исследований или апробации методы: стимуляция каротидных барорецепторов [186], наложение артериовенозной фистулы [143], абляция каротидного тельца [147], нейроваскулярная декомпрессия ствола мозга [388], нейростимуляция структур головного и спинного мозга [199]. Новые технологии представляются весьма перспективными, так как позволяют снизить не только потребность в приеме препаратов, но и отказаться от препаратов с серьезными побочными эффектами. Анализ данных Symplicity HTN-2 показал, что после процедуры снижается потребность в количестве потребляемых антигипертензивных препаратов с $5,1 \pm 1,5$ до $4,6 \pm 1,6$ $p=0,023$. а прием симпатолитиков сократился с 57,5% до 32,5%, $p=0,002$. Препараты данной группы обладают угнетающим действием на центральную нервную систему, не имеют доказательной базы о влиянии на продолжительность жизни и риск ССО, поэтому рекомендованы только как дополнительная группа при неэффективности антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензин-альдостероновой системы, диуретиков и бета-блокаторов [61, 100]. Тем не менее, до процедуры РЧД ПА половина пациентов в группе исследования Symplicity HTN-2 контролировала АД с использованием симпатолитиков. На данный момент времени наиболее доступным и перспективным методом является РЧД

ПА, так как в России зарегистрировано уже 2 системы различных производителей для проведения процедуры. Патогенетическое обоснование, с доказанной антигипертензивной эффективностью, метод денервации почек получил еще в период радикальных хирургических операций с применением грудной и брюшной симпатической денервации в 60-х годах прошлого века [332] у пациентов со злокачественной АГ. Но методика не получила широкого распространения из-за большого числа осложнений, вследствие радикальной десимпатизации с развитием побочных эффектов в виде диспептических расстройств и высокой травматичности вмешательства [160]. Преодолеть данные препятствия удалось с развитием инновационных миниинвазивных технологий с возможностью локальной десимпатизации при использовании интраваскулярных катетеров и энергий малой мощности в экспериментальных и клинических исследованиях [190, 109, 189, 208, 249, 297]. Суть современного метода РЧД ПА заключается в селективной денервации почки методом внутрисосудистой радиочастотной абляции почечного нерва, который сопровождает ПА и расположен в адвентиции. Первые клинические исследования РЧД ПА, проведенные с применением системы Symplicity у человека, продемонстрировали снижение симпатической активности после билатеральной транскатетерной симпатической радиочастотной денервации почечных артерий и эффективного снижения АД у пациентов с РАГ. В частности, в многоцентровых исследованиях, пилотном - Symplicity HTN-1 (n=45) и рандомизированном сравнительном - Symplicity HTN-2 (n=106), была продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность метода - постпроцедурное офисное АД снижалось на 20/10, 24/11, 25/11, 23/11, 26/14 и 32/14 мм рт.ст. через 1, 3, 6, 12, 18, и 24 месяца соответственно. Эффект действия процедуры оказался результативнее применения многих суммарных комбинаций фармакологических препаратов [110, 158, 313]. Заслуживает внимания тот факт, что положительный антигипертензивный эффект симпатической денервации почек был длительным и стабильным [110, 313].

В пионерных исследованиях изучалась не только эффективность метода, но и, прежде всего, безопасность процедуры [310]. Анализировались все случаи осложнений в Symplicity HTN-1 и Symplicity HTN-2, после чего было дано заключение, что в 98% вмешательств осложнений не отмечалось; у 1,9% пациентов сформировались аневризмы бедренной артерии, что не было связано с радиочастотным воздействием на ПА и сравнимо с числом ятрогенных осложнений (0,8-2,2%) при вмешательствах подобного рода с другими целями [226] и у одного пациента (0,5%) было расслоение интимы артерии. По данным дуплексного УЗ сканирования, МРТ или КТ исследований ПА не было выявлено изменений, в том числе аневризм или стенозирования [314]. Стремительно накапливающиеся данные исследований в период 2010-2014гг. позволили экспертам различных стран констатировать факт безопасности метода относительно пери- и интрапроцедурных осложнений со стороны ПА и почки, а так же продемонстрированная эффективность метода, позволили рекомендовать процедуру в широкую клиническую практику [208]. После опубликования данных Symplicity HTN-3, где антигипертензивный эффект радиочастотной абляции сравнивался с эффектом снижения АД после имитации процедуры в двойном слепом исследовании (sham-control), самостоятельная антигипертензивная эффективность процедуры была поставлена под сомнение, так как не удалось достичь различий в сравниваемых группах [77, 233, 343]. После тщательного анализа дизайна и выполнения исследования, результаты по сопоставимости антигипертензивного эффекта у sham-контролируемой группы и группы с РЧД ПА, многими исследователями были поставлены под сомнение [202]. Поэтому до настоящего времени вопрос об эффективности методики остается открытым и требует накопления данных. После тщательного исследования результатов был сделан вывод о том, что не все пациенты являются респондерами. Так как активация симпатической нервной системы важный, но не единственный механизм формирования устойчивой АГ, следовательно, не всем пациентам эта процедура должна быть показана. После проведения подгруппового анализа демографических и клинических данных в

группах было обнаружено, что антигипертензивный эффект РЧД ПА при сравнении с sham-procedure был лучше у лиц моложе 65 лет и белого населения США; эффективность процедуры зависела от числа аблаций в ПА, опыта интервенциониста и др. [98, 103, 331]. Таким образом, результаты исследования SYMPLICITY HTN-3 фактически поставили задачи для дальнейшего направления исследований – поиск предикторов эффективности процедуры и определение критериев рационального отбора пациентов для РЧД ПА. Были сделаны выводы, что необходимы дальнейшие исследования, которые предоставят данные, позволяющие отобрать потенциально эффективных в плане лечения пациентов, что значительно повышает безопасность для пациента и снижает затраты на лечение. До 2014 года исходный уровень АД представлялся единственным устойчивым предиктором ответа на терапию [176], К настоящему моменту получены данные о связи с техникой выполнения самой процедуры - количеством точек аблации и анатомическими особенностями их расположения, типами устройств для РЧД ПА [173, 263, 356, 382]. В настоящее время исследователи (Pathak A. и соавт., 2014; Heradien M.J. и соавт., 2015; Mancina G. И соавт., 2015 и др.), анализируя данные регистра Global Symplicity Registry, изучают возможные связи результата РЧД ПА с особенностями техники ее проведения и опытом оператора, а также с техническими особенностями процедуры - уменьшением импеданса, оптимальным выбором температуры концевой части электродов и видом катетера [177, 230, 184]. В мае 2014 года на EuroPCR F. Mahfoud представляя данные Международного Регистра Symplicity (231 центр из 37 стран, будет включено 5000 пациентов) отметил, что по данным предварительных анализов антигипертензивный успех РЧД ПА был значимо связан с большим числом сопутствующих заболеваний, высоким исходным офисным САД и мужским полом [230]. В наших работах [46, 273] было показано, что предикторами эффективности процедуры РЧД ПА были: уровень САД, толщина стенок левого желудочка (ЛЖ), показатель β -адренореактивности (β -АР) эритроцитов и их сочетания. Впервые в 2014 году на Европейском конгрессе кардиологов была предложена стратификация предикторов

эффективного ответа пациентов после РЧД ПА на основании суммарной балльной оценки спонтанной чувствительности барорефлекса, антропометрических показателей (массы тела) и значений суточного мониторирования (СМ) АД (респондеры – пациенты с ответом динамики ср./сут.САД > 10 мм рт.ст.). Система подсчета очков линейно предсказывала эффект ответа от 0-4, где 0 очков – низкая вероятность, 4 балла – наибольшая вероятность антигипертензивной эффективности процедуры [94]. Но данный способ предполагает использование трёхкомпонентной шкалы предикторов симпатической денервации почек, которая не позволяет прогнозировать эффективное снижение активности симпатической нервной системы и, как следствие, артериального давления. При учете уровней спонтанной чувствительности барорефлекса, значений избыточной массы тела и равновысоком исходном уровне среднесуточного систолического АД – эффективность прогноза остается низкой. Определение спонтанной чувствительности барорефлекса рутинно не проводится в России, является дорогостоящей и малоприменимой процедурой в повседневной практике врача; определение среднесуточного систолического АД также является не общедоступным методом [45], поэтому практическая значимость шкалы не высока.

Разнообразие патофизиологических процессов, которые обусловлены гиперактивацией симпатической нервной системы, не ограничиваются только формированием синдрома АГ. Результаты некоторых исследований демонстрируют не только снижение уровня АД после РЧД ПА, что является, безусловно, определяющим положительным моментом для ослабления стрессового (повреждающего) действия высокого АД на органы мишени, но и постпроцедурные органопротективные и репаративные эффекты. По данным клинического исследования Franzen K.F. и соавт. (2014) центральная гемодинамика и артериальной жесткость улучшаются после почечной денервации при 24-часовом амбулаторном мониторинге параметров в течение 18 месяцев наблюдения [112]. Причем, как считают авторы, динамика

снижения АД после РЧД ПА связана с изменением переменных ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ренин, альдостерон, катехоламины в моче - уровни которых снижались. В экспериментальном исследовании Цырлина В.А. с соавт. (2015) были получены данные, что гипоксия почки на фоне высокого АД приводит к длительному увеличению в крови концентрации ангиотензина II, который ответственен не только за симпатовозбуждающий эффект, но и за формирование устойчивой системной эндотелий-опосредованной констрикции артерий, что усугубляет хроническую ишемизацию всех органов при ГБ. Поэтому устранение либо ослабление механизма почечной гипоксии после РЧД ПА, способствует снижению концентрации ангиотензина II [7], что позволяет надеяться на постпроцедурные органопротективные эффекты. В физиологических исследованиях было показано, что денервация ПА и ее антигипертензивный эффект сопряжены с разрывом связи почки с центральной нервной системой через эфферентные волокна, которая в порочном круге формирования гипертонической болезни запускает целый комплекс ауторегуляторных реакций, направленных на компенсаторное, а затем и патологическое изменение структуры и функции органов-мишеней [190, 337, 348, 248, 346]. Эти данные позволяют ожидать органопротективные эффекты после РЧД ПА. Однако, в то же самое время, были опубликованы результаты клинического исследования Ezzahti M. (2014), в котором было показано, что через 6 месяцев после РЧД ПА на фоне эффективного снижения АД (респондеры составляли 49%) значимо снижался только уровень норадреналина в плазме крови, тогда как другие медиаторы - катехоламины, ренин, альдостерон, эндотелин-1 - значимо не изменялись [97].

В немногочисленных еще экспериментальных и клинических исследованиях с небольшим числом моделей были демонстрированы органопротективные эффекты РЧД ПА. Так, по данным экспериментальных, в том числе sham-контролируемых исследований (Linz D. и соавт. (2014), было показано, что прогрессирование почечной дисфункции, которое характеризовалось увеличением уровней экскреции альбумина/креатинина и

снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (спонтанно гипертензивные крысы (SHRs-ob) $n=40$) ослаблялись после проведения процедуры. Было продемонстрировано, что контролируемые с помощью MPT, ренальная перфузия и диастолическая функция значительно улучшались; уменьшались признаки фиброза миокарда на фоне снижения АД при его интраартериальном контроле [281]. При сравнении моделей с сердечной недостаточностью (Dai Z и соавт. (2014), модель собаки, $n=19$) были показаны возможности повышения фракции выброса и снижения конечно-диастолического объема левого желудочка, наблюдались постпроцедурные эффекты подавления субстратов ремоделирования в ткани ЛЖ (BNP, Ang II, aldosterone, TGF- β expression). [316], а так же (Wang X и соавт. (2015), модель собаки $n=19$) увеличение размеров правого и левого желудочков в диастолу (левый желудочек: $27,0 \pm 2,4$ против $37,0 \pm 2,8$ мм, $p < 0,01$ и $30,0 \pm 2,5$ против $36,0 \pm 2,8$ мм, $p < 0,05$; правый желудочек: $11,0 \pm 1,5$ против $14,0 \pm 1,7$ мм, $p = 0,03$ и $12,0 \pm 1,1$ против $14,0 \pm 1,2$ мм, $p < 0,05$) [317].

Имеются весьма разрозненные сведения о кардио- и ангио- протективных эффектах РЧД почек. Так в исследовании Lu J и соавт. (2014) показано, что денервация почек (модель собаки, $n=10$) достоверно снижала АД и значимо уменьшала в плазме крови уровни ренина и ET-1, которые, как известно, сопряжены не только с процессами снижения АД, но и участвуют в ауторегуляторных механизмах эндотелиальных функций и процессах ремоделирования сосудистой стенки и сердечной мышцы [167]. Есть данные о том (Linz D и соавт. (2012)), что денервация ПА (модель свиньи, $n=20$) оказывала антиаритмический эффект за счет снижения укорочения эффективного рефрактерного периода предсердий и ингибировала увеличение АД после апное, связанного с обструкцией дыхательных путей [315]. В экспериментальном исследовании Wang X и соавт. (2014) было показано, что после РЧД ПА восстанавливались нарушенные процессы электрического ремоделирования предсердий, и снижалась индуцибельность фибрилляции предсердий (модель собаки с индуцированной сердечной недостаточностью) [166]. Эти данные

подтвердились и в клинических исследованиях, где первыми были исследования Е.А. Покушалова и соавт. (2012) [79], которые продемонстрировали более значимое снижение частоты фибрилляции предсердий при комбинации РЧА устьев легочных вен с РЧД ПА - 69% (9/13) против 29% (4/14) только РЧА предсердий, и, в этом направлении, процедура РЧД ПА считается весьма перспективной [302, 309]. Одно из первых исследований интернационального коллектива Европы (2012) [314] показало в простом проспективном исследовании у 18 пациентов с РАГ, что после РСД происходило значимое уменьшение толщины МЖП $14,1 \pm 1,9$ мм до $13,4 \pm 2,1$ мм и задней стенки ЛЖ $12,5 \pm 1,4$ и $11,2 \pm 1,2$ мм ($p = 0,007$), индекса (И) массы миокарда (ММ) ЛЖ (от $112,4 \pm 33,9$ г/м² до $103,6 \pm 30,5$ г/м² $p < 0,001$) и нормализация параметров диастолической функции ЛЖ: снижалось отношение интракардиальных потоков E/E', сокращалось время изоволюметрического расслабления (исходно $109,1 \pm 21,7$ мс против $85,6 \pm 24,4$ мс через 6 месяцев, $p = 0,006$), повышалась фракция выброса ЛЖ (исходно $63,1 \pm 8,1\%$ против $70,1 \pm 11,5\%$ через 6 месяцев, $p < 0,001$). Эти же данные подтвердились и при обследовании 66 пациентов в исследовании Schirmer SH и соавт. (2014), где происходила регрессия гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ): ММ ЛЖ снижалась от $61,5 \pm 2,0$ г/м^{2,7} исходно, до $53,4 \pm 1,5$ г/м^{2,7} через 6 месяцев ($p < 0,001$) и улучшались параметры диастолической функции ЛЖ: E/A трансмитрального потока от $0,84 \pm 0,04$ до $1,01 \pm 0,06$ ($p = 0,001$); ΔT - время замедления E-волны трансмитрального потока снижалось от $252,0 \pm 8,5$ исходно до $227,6 \pm 5,7$ мс через 6 месяцев ($p = 0,010$). При оценке параметров тканевой доплерографии отмечено улучшение диастолического движения митрального кольца, в виде увеличения скорости e' (средняя скорость septal и lateral e') от $6,73 \pm 0,25$ см/с перед РЧД ПА до $7,47 \pm 0,26$ см/с после процедуры ($p = 0,003$). Максимальная скорость волны E повышалась от $66,9 \pm 2,6$ см/с до $72,9 \pm 2,1$ см/с ($p = 0,013$). Изменения происходили вне зависимости от снижения динамики САД и ЧСС, распределенных по терциям: 1. -11 ± 3 мм рт.ст., 2. -18 ± 5 мм рт.ст. и 3. -36 ± 7 мм рт.ст. ($p < 0,001$), ЧСС 1. -13 ± 4 уд./мин, 2. -8 ± 3 уд./мин, и 3. -11 ± 6

уд./мин. Во всех терциях САД, ММ ЛЖ уменьшалась соответственно (1. $-6,3 \pm 2,2 \text{ г/м}^{2,7}$, 2. $-8,3 \pm 2,1 \text{ г/м}^{2,7}$, и 3. $-9,6 \pm 1,9 \text{ г/м}^{2,7}$, $p = 0,639$) и для терцией ЧСС ММ ЛЖ $p=0,471$ параметры диастолической функции улучшались во всех терциях САД и ЧСС. [205]. Данные регрессии ГЛЖ подтвердили и результаты контролируемого исследования МРТ динамики параметров сердца через 6 месяцев, где ММ ЛЖ снижалась у 55 пациентов после РЧД ПА на $7,1\%$ ($46,3 \pm 13,6 \text{ г/м}^{1,7}$ и $43,0 \pm 12,6 \text{ г/м}^{1,7}$, $P < 0,001$, без изменения в контрольной группе ($n=17$) - $41,9 \pm 10,8 \text{ г/м}^{1,7}$ и $42,0 \pm 9,7 \text{ г/м}^{1,7}$, $p = 0,653$; с увеличением фракции выброса (43% и 50% , $P < 0,001$) у пациентов с признаками нарушения систолической функции ЛЖ (фракция выброса (ФВ) $< 50\%$) [156]. Исследования проведены на небольших выборках и в единичных центрах, данные оцениваются в основном в коротком периоде наблюдений.

Исследований нефропротективного эффекта РЧД ПА очень мало. Первые экспериментальные исследования (Salman I.M. и соавт., 2010) влияния РЧД ПА на функцию почек показали, что при полной денервации почечных артерий вазодилататорный эффект приводит к мгновенным эффектам у соль-чувствительных моделей крыс в виде повышения натрийуреза, диуреза и увеличения СКФ [310]. Первые клинические данные о нефропротективных эффектах РЧД ПА были опубликованы сразу же после применения процедуры в клинической практике (Ripp T. и соавт., 2012), так как они свидетельствовали о непосредственной безопасности для почек метода, который сопряжен с повреждением внутренней стенки основной подводящей артерии. В мае 2012 года наши данные впервые в мире были представлены на 22nd European Meeting on Hypertension and cardiovascular protection в Лондоне (Великобритания) и международном симпозиуме в Санкт-Петербурге, где было продемонстрировано статистически значимое снижение резистивного индекса в сегментарных артериях почек у 35 пациентов через 1 неделю, 6 и 12 месяцев ($0,61-0,59-0,58-0,54$ $p < 0,001-0,049-0,063$) [215, 368]. Вскоре эти данные подтвердили зарубежные коллеги Mahfoud F. и соавт. опубликовав в августе 2012 года данные многоцентрового исследования о 88 пациентах после процедуры РЧД ПА, где

так же резистивный индекс ПА значительно снижался [311]. К настоящему моменту есть данные о снижении через 6 месяцев после РЧД ПА уровня микроальбуминурии (83 (49-153) против 58 (17-113) мг/г креатинина, $p=0,001$;) и протеинурии (536 (434-1483) против 478 (109-1080) мг/г креатинина, $p<0,001$) [204]. Исследования, опубликованные в прошлом году (Ott С. и соавт., 2015), продемонстрировали, что у пациентов с хронической почечной недостаточностью, так же возможно ожидание нефропротекции после применения процедуры, так как перед РЧД ПА снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) составляло $4,8 \pm 3,8$ мл/мин* $1,73\text{м}^2$ в год, а после процедуры СКФ увеличилась на $1,5 \pm 1,0$ мл/мин* $1,73\text{м}^2$ в год ($p=0,009$) [307]. В исследовании Zhang ZH и соавт. (2014) было установлено, что у пациентов с хронической почечной недостаточностью ($n = 39$, СКФ <45 мл/мин* $1,73\text{м}^2$) после РЧД ПА значительно снижается уровень протеинурии через 1 – 3 – 6 – 12 месяцев (на 4,9 – 8,9 – 14,9 – 16,9 мг/дл) по сравнению с группой контроля ($n=38$) на медикаментозном лечении (1,1 – +0,9 – +1,5 – +4,5 мг/дл, $P<0,05$) [357]. Данные единичны, с малым числом объектов исследований и часть из них проведены у пациентов не европеоидной расы.

Исследований церебропротективных эффектов РЧД ПА практически нет. В НИИ кардиологии г. Томска впервые был проведен анализ результатов МРТ исследований ГМ у 43 пациентов смешанной группы (пациенты РАГ и сахарным диабетом 2 типа), где оценивались качественные и количественные параметры МРТ-признаков внутричерепной гипертензии, нарушения ликвородинамики и участков цереброваскулярной ишемии [65]. Исходно были диагностированы признаки нарушения ликвородинамики у 95% пациентов, внутричерепной гипертензии у 95,6%, феномен лейкоареоза у 88,2%, фокальные повреждения ГМ у 100% и лакунарные инфаркты у 18% пациентов. Через 6 месяцев после РЧД ПА число пациентов с нарушением ликвородинамики уменьшилось на 34%, происходило перераспределение пациентов по степени выраженности лейкоареоза, не изменялось число лакун и фокальных повреждений вещества ГМ. В данном исследовании сопоставления структурных изменений ГМ с

нарушением ЦВР и их динамикой после РЧД ПА в группе пациентов с РАГ без сахарного диабета - не проводилось. На сегодняшний день все исследователи единодушны во мнении, что требуются доказательные клинические исследования органопротективных эффектов процедуры РЧД ПА.

Таким образом, изучение безопасности снижения АД для головного мозга на фоне медикаментозного лечения и транскатетерной радиочастотной денервации почечных артерий, определение предикторов эффективности процедуры, а так же оценка влияния РЧД ПА на структурно-функциональные изменения головного мозга, сердца, почек и реактивность сосудов у пациентов с резистентной артериальной гипертонией, потенциальных возможностей коррекции нарушений ЦВР и органопротективных эффектов, актуально, необходимо и ожидаемо для широкого внедрения новых технологий в клиническую практику.

Поэтому, нами было запланировано и проведено многофакторное исследование системы мозгового и периферического кровотока у больных с АГ в разных ее стадиях и в сочетании с различными факторами риска и некоторыми особыми формами АГ, как например АГ у пациентов молодого возраста в самом начале развития гипертензивного синдрома, при преходящем и устойчивом синдромах гипертензии, у пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий и предшествующим анамнезом АГ, АГ в сочетании с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ и у больных с резистентной формой АГ, которые являются основными «поставщиками» большого числа ССО. А так же исследования безопасности, эффективности и органопротективных возможностей современной антигипертензивной терапии и нового метода лечения АГ - радиочастотной денервации почечных артерий.

Глава 2. Характеристика пациентов и здоровых добровольцев, включенных в исследование. Дизайн и методы исследования

Исследование выполнено на базе отдела артериальных гипертензий Федерального государственного бюджетного учреждения «НИИ кардиологии» г. Томска в соответствии с принципами Хельсинской декларации и одобрено Локальным Этическим комитетом. Применительно к задачам данной работы было скринировано 450 пациентов: отобрано в исследование 228 пациентов 36-70 лет, 32 пациента молодого возраста – 18-36 лет с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) 1-3 степени и 1-2 стадии гипертонической болезни, 76 пациентов с резистентной формой АГ, 26 человек с верифицированной в специализированном сомнологическом центре пациентов с сочетанной патологией АГ и синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна, 34 пациента с ГБ и стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий, подготовленных для проведения АКШ и 54 здоровых добровольцев (ЗД) - группа контроля.

2.1 Дизайн исследования

Исследование было выполнено в 4 этапа:

1 этап – отбора пациентов и здоровых добровольцев - заключался в определении соответствия основным и дополнительным критериям включения и исключения, выявлении факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), проведении общих клинических и специальных методов исследования. Были выполнены:

- сбор анамнеза и физикальное обследование;
- трехкратная регистрация офисного артериального давления (АД) согласно правилам и рекомендациям по лечению АГ [378, 379, 380];
- антропометрия и расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле:

$$\text{ИМТ, кг/м}^2 = \text{вес/рост}^2 \quad (1).$$

Критерием избыточной массы тела и ожирения был $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$.

- определение уровня глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой, высокой плотности и их соотношения. Критерием гипергликемии служил уровень глюкозы натощак $>6,1$ ммоль/л, дислипидемии – уровень общего холестерина $>5,5$ ммоль/л и/или холестерина липопротеидов низкой плотности $>3,5$ ммоль/л.;

- стандартная трансторакальная эхокардиография;

- ультразвуковое исследование изучаемых артерий с оценкой: кровотока в исходном состоянии, его симметричности; состояния стенок артерий; наличия, локализации и эхоморфоструктуры атеросклеротических бляшек; выраженности стенозирования;

2 этап – проведение специальных исследований, предусмотренных в исследовании:

- ультразвукового исследования артерий головного мозга и периферических артерий на фоне нагрузочных тестов и проб;

- МРТ головного мозга;

- динамическая нефросцинтиграфия;

- полисомнография;

- ангиография артерий;

- специальные лабораторные исследования;

3 этап включал комплексные расчеты параметров реактивности кровотока, распределение больных на группы согласно данным исследования, классификацию нарушений реактивности артерий и определение процентных отношений нарушений в группах исследуемых;

4 этап – статистическая анализ полученных данных, формулировка выводов и практических рекомендаций.

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

а) Общие противопоказания для включения в исследование (здоровых добровольцев и пациентов):

- не согласие участвовать в исследовании;
- противопоказания или технические препятствия для проведения общих и специальных методов исследования;
- нервно-психические заболевания, затрудняющие контакт с врачом;
- органические повреждения головного мозга в анамнезе (перенесенные ОНМК, черепно-мозговые травмы);
- клинически значимые ренальные, гематологические, метаболические, неврологические, гастроинтестинальные, печеночные или легочные поражения или выраженные нарушения функций органов;
- любое хроническое заболевание, требующее приема постоянной лекарственной терапии с влиянием на церебральный кровоток или вазодвигательную функцию эндотелия;
- планируемая беременность или её наличие;
- аллергические реакции на используемые компоненты обследования и лечения.

б) Критерии включения для здоровых добровольцев:

- отсутствие признаков артериальной гипертензии;
- возраст от 20 до 70 лет;

в) Дополнительные критерии исключения для здоровых добровольцев:

- любая постоянная лекарственная терапия;
- любые хронические заболевания сердечно-сосудистой системы;
- наличие факторов риска сердечно-сосудистого заболевания: дислипидемия, сахарный диабет, ожирение, атеросклероз сосудов.

г) Критерии включения для больных АГ:

- возраст 20-70 лет;

- 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:

- Скорость клубочковой фильтрации (estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)) < 30 мл/мин/1,73 м²;
- Амбулаторные показатели СМАД (ABPM) САД < 135 или ДАД < 85 мм рт.ст.;
- Случаи стенозов или аномалий почечных артерий, выявленные при ультразвуковом исследовании или ангиографическом рентгенологическом контроле.

2.3 Основные методы исследования и статистического анализа. Медицинские приборы, оборудование и фармакологические препараты, использованные в исследовании

2.3.1 Сбор анамнеза. Сбор анамнеза включал оценку факторов риска, продолжительности заболевания, поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний.

2.3.2 Аускультативно-осциллометрическое измерение АД и ЧСС. Измерение АД и ЧСС состояло из оценки данных офисного измерения, суточного мониторинга и данных самоконтроля АД (СКАД).

Общие правила измерения офисного измерения АД и СКАД. Положение больного сидя в удобной позе; рука располагается на столе, на уровне сердца; манжета накладывается на плечо, нижний край ее на 2 см выше локтевого сгиба,

исключалось употребление кофе и крепкого чая в течение 1 ч перед исследованием; не рекомендовалось курить более 30 мин до измерения АД; отменялся прием вазоактивных препаратов; АД измерялось после 5 мин отдыха. Размер манжеты соответствовал размеру руки (раздуваемая часть охватывала не менее 80% плеча) или использовалась универсальная манжета Comfort: проводилась проверка и калибровка прибора измерения перед началом. Кратность измерения 3 с 2 мин интервалом на каждой руке; при разнице АД > 5 мм рт. ст. производили дополнительные измерения; за контрольное значение принимали среднее из 2-3го измерений. Для самоконтроля АД использовались автоматические приборы для самоконтроля, прошедшие сертификацию: портативный или турбина. Данные измерений заносились в дневник пациента. Интервал между дневными измерениями АД составлял 10-12 часов.

Суточное мониторирование АД осуществлялось системами полностью автоматического измерения артериального давления в основе работы, которых лежит аускультативно-осциллометрический метод измерения АД. Измерения проводились в течение 24 часов с интервалами 15 мин во время бодрствования и сна. Период ночного сна определялся индивидуально по дневникам мониторирования. Учитывались результаты мониторирования, включающие не менее 80% эффективных измерений. В соответствии с современными рекомендациями АД считалось повышенным, если его значения в среднем за сутки превышали $\geq 130/80$ мм рт.ст, в дневное время - выше $\geq 135/85$ мм рт.ст., а в ночное время - выше 120/70 мм рт.ст.

После обработки данных мониторирования и устранения ошибок определялись следующие параметры: - среднесуточные величины систолического и диастолического АД, причем среднесуточное систолическое и диастолическое артериальное давление как среднее всех сделанных измерений;

- средние дневные величины систолического и диастолического АД, как среднее всех дневных измерений;

- средние ночные величины систолического и диастолического АД, как среднее всех ночных измерений;

- индексы времени (ИВ, гипертоническая нагрузка, нагрузка давлением) для систолического и диастолического артериального давления — процент времени, в течение которого АД превышает критический уровень за отдельные временные периоды (днем 140/90 мм рт.ст., ночью- 120/80 мм рт.ст.);

- степень ночного снижения - суточный индекс (СИ) систолического и диастолического артериального давления как разница между среднедневными и средненочными показателями, выраженная в % к среднедневным показателям.

На основании оценки степени ночного снижения АД выделяли следующие группы:

- night-peakers (найт-пикеры) - устойчивое повышение ночного АД:

$СИ\ САД \leq 0$;

- non-dippers (нон-дипперы) недостаточная степень снижения АД:

$0 < СИ\ САД \leq 10\%$;

- dippers (дипперы) оптимальная степень снижения АД:

$10 < СИ\ САД \leq 20\%$;

- over-dippers (овер-дипперы) повышенная степень снижения АД:

$СИ\ САД > 20\%$.

Результаты суточного мониторингирования АД использовали для определения суточного профиля АД и оценки лечения. Критериями эффективности антигипертензивной терапии, по данным суточного мониторингирования АД, считались снижение систолического и/или диастолического АД на 10 мм рт.ст. и более или достижение целевого уровня АД (менее 140/86 мм рт.ст. для дневных и 125/75 мм рт.ст. для ночных часов).

Подготовка субъекта к обследованию: исследуемые были инструктированы о том, что не должны употреблять пищу в течение 8 часов до исследования. Все вазоактивные препараты отменялись в сроки четырех периодов полураспада. Исследуемые не должны были подвергаться физической нагрузке, не употребляли вещества, которые могут повлиять на результаты исследований (кофеин, продукты с высоким содержанием жиров и витамина С), не должны курить минимум 4 ч до исследования, женщины должны быть вне менструации. До

начала исследования пациент находился в горизонтальном положении, в покое не менее 10 минут.

2.3.3 Транскраниальное дуплексное сканирование (ТКДС) мозговых артерий (МА). ТКДС 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 (26⁰ С) и кондиционирования. Ход исследования регистрировали на видеокассету или магнитооптический диск. Анализ проводили off-line с видеокассеты или с помощью встроенной платы frame-grabber прибора. Определяли скоростные параметры и спектральные характеристики кровотока по артериям, а также динамические показатели изменения скорости кровотока в СМА по стандартно предлагаемым методам [30, 40, 117]

Исследование цереброваскулярной реактивности проводили в средних мозговых артериях с использованием нового портативного устройства, разработанное авторами в СибГМУ совместно с НИИ кардиологии (патент № 53881) [47].

2.3.4 Исследование цереброваскулярной реактивности. Предварительно проводились качественная и количественная оценка функции внешнего дыхания. ТКД средней мозговой артерии через темпоральное окно с исследованием качественных и количественных показателей интракраниального кровотока:

- характер доплеровского сигнала, форма доплерограммы, распределение частот по доплерограмме, направление кровотока;
- пиковая систолическая скорость кровотока (V_{ps} , см/с);
- конечная диастолическая скорость кровотока (V_{ed} , см/с);
- усредненная во времени максимальная скорость кровотока ($TAMX$, см/с);
- индекс резистентности (RI, индекс периферического сопротивления);

- пульсационный индекс (PI, индекс пульсации, Индекс Гослинга);
- время ускорения кровотока (AT, Acceleration Time, мс);
- индекс ускорения кровотока (AI, Acceleration Index, см/с²).

Для проведения гипероксического (ГО) нагрузочного теста с кислородом фиксировали изменение показателей мозгового кровотока и диаметра СМА по разработанному методу. Методом пульсоксиметрии контролировали насыщение крови кислородом (SpO₂ 99–100%) [43, 47].

Для проведения гиперкапнического (ГК) нагрузочного теста с двуокисью углерода регистрирующим устройством фиксировали изменение показателей мозгового кровотока и диаметра СМА по разработанному методу.

После окончания тестовых нагрузок определяли оптимальное время возврата показателей мозгового кровотока к исходным значениям. Затем рассчитывали коэффициенты и индексы, характеризующие комплекс параметров ЦВР. В течение всего исследования производят непрерывную запись электрокардиограммы, измеряют артериальное давление и частоту дыхания.

В исследование включались пациенты с коэффициентом асимметрии СМА менее 30%, который рассчитывался по формуле:

$$Ac = (ЛСКб - ЛСКм) / ЛСКб * 100\% \quad (2),$$

где Ac – величина асимметрии по скорости кровотока, ЛСКб – большая ЛСК, ЛСК – меньшая ЛСК [26].

2.3.5 Исследования экстракраниальных артерий. Ультразвуковое исследование сонных, вертебральных артерий проводили с помощью ультразвуковой диагностической системы экспертного класса, линейным датчиком 5-12 МГц. Оценивали состояние стенки артерий, наличие, локализацию, эхоморфоструктуру атеросклеротических бляшек и выраженность стенозирования. Измеряли диаметр сосуда в мм, толщину комплекса интима-медиа сонных артерий в мм, скорость кровотока по ним в см/с, голову пациента располагали под углом 45° в сторону, противоположную стороне исследования. Изображение сонных артерий начинали с визуализации проксимальной трети общей сонной артерии при плавном перемещении датчика вдоль сосуда,

оценивали бифуркационную зону и максимально-видимый фрагмент внутренней СА. Для получения изображения и изучения характеристик стенки дистального отдела ОСА датчик располагали вдоль заднего края *m. sternocleidomastoideus*. При ультразвуковом исследовании за счет различного уровня эхогенности в стенке артерии дифференцируются три оболочки, которые представлены на экране двумя параллельными гиперэхогенными линиями (*tunica intima* и *tunica adventicia*), разделенными гипоехогенным пространством (*tunica media*). Для измерения величины интимо-медиального комплекса (ИМК) курсор устанавливался на границе “просвет артерии - *tunica intima*” и на границе “*tunica media* - *adventicia*”. Толщину комплекса интима-медиа измеряли на расстоянии 1-2 см проксимальнее бифуркации ОСА на каждой стороне. Проводилось по пять измерений левой и правой артерий, данные усреднялись. Для определения степени стенозирования сонных артерий исследование проводилось в 2-х проекциях (продольной и поперечной). Вычисление степени стеноза осуществляли по формуле:

$$CC = (A1-A2)/A1*100\% \quad (3),$$

где для вычисления степени стеноза - CC измеряли максимальную величину площади просвета сосуда (A1), затем свободную, не занятую патологическим образованием величину площади в месте максимальной редукции просвета (A2).

Поражение считали значимым, если сужение просвета артерии по площади превышало 50%.

2.3.6 Ультразвуковое сканирование плечевой и лучевой артерий.

Изменения диаметра артерии оценивали с помощью линейного датчика 7-20 МГц ультразвуковой системы экспертного класса. Плечевую артерию лоцировали на 2-8 см выше локтевого сгиба. Исследование проводили в дуплексном режиме (В - режим, серошкальное изображение и в режиме спектрального анализа доплеровского сдвига частот) с синхронизацией сердечного цикла по ЭКГ. Диаметр артерии измеряли на фиксированном расстоянии от намеченных маркеров. Используя В – режим, измеряли диаметр плечевой артерии до и во время пробы с гиперемией только в сегментах с четким передним и задним

разделом границ между просветом и стенкой сосуда. При оценке скоростных характеристик потока крови проводили коррекцию угла направления ультразвукового луча так, чтобы он был не более 60° .

При исследовании в спектральном доплеровском режиме оценивали основные количественные линейные параметры кровотока: пиковую систолическую скорость кровотока – $V_{ps.}$, максимальную конечную диастолическую скорость кровотока – $V_{ed.}$, усредненную во времени максимальную скорость кровотока $TAMX$.

Для каждого измерения анализировали 5 сердечных циклов, полученные данные усреднялись. Изменения сосудистого диаметра и доплеровских показателей кровотока оценивали в процентном отношении к исходной величине.

Исследование эндотелий зависимой вазодилатации проводили с использованием пробы с реактивной гиперермией (РГ), предложенной D.Celermajer и соавторами, с размещением манжеты на предплечье, дистальнее сканируемой плечевой артерии [74, 175, 192, 155, 171, 104]. Для получения увеличенного кровотока на предплечье манжету сфигмоманометра накачивали до давления на 50 мм рт. ст. выше исходного САД на 5 минут редуцируя кровоток. За 15 секунд до выпуска воздуха из манжеты, сразу после этого и через каждые 15 секунд, измеряли диаметр плечевой артерии и основные количественные линейные параметры кровотока. Измерения прекращали на 120 секунде от начала гиперемии. Через 15 минут отдыха, после восстановления исходного диаметра артерии, записывали изображение артерии в покое и проводили пробу с нитроглицерином для оценки мышечного компонента дилататорных свойств артерии [58, 240]. Через 15 мин. при восстановлении исходных параметров кровотока проводили оценку эндотелий независимой вазодилатации плечевой артерии, использовали пробу с нитроглицерином (500 мкг). Изображение и кровотоки записывали в течение 5 минут, измерения проводили каждую минуту. Заполняли протокол, разработанный автором (Приложение 3). Регистрировали ЭКГ, измеряли диаметр артерии и основные количественные линейные параметры кровотока по стандартному методу. [58, 175, 192, 182].

Расчет вазодилатационной способности артерии проводили по формулам:

$$\text{ЭЗВД} = (\text{TAMX}_{\max} - \text{TAMX}_0) / \text{TAMX}_0 * 100\% \quad (4).$$

Расчет напряжения сдвига на эндотелии (τ) и чувствительности к нему плечевой артерии (K) при пробе с гиперемией, в обследованных группах осуществлялась с помощью формул:

$$\tau = 4 \times \eta \times V / D \quad (5),$$

где: η - вязкость крови (в среднем 0,05 Пз), V - скорость кровотока,

D - диаметр плечевой артерии в первые секунды гиперемии;

исходное напряжение сдвига на эндотелии (τ_0) и напряжение сдвига при гиперемии (τ_1) вычислялось по формулам:

$$\tau_0 = 4 \times \eta \times V_0 / D_0 \quad (6),$$

где V_0 - исходная скорость кровотока, D_0 - исходный диаметр плечевой артерии.

$$\tau_1 = 4 \times \eta \times V_1 / D_1 \quad (7),$$

где: V_1 - скорость кровотока. D_1 - диаметр плечевой артерии в первые секунды гиперемии.

Зная изменение стимула напряжения ($\Delta\tau = \tau_1 - \tau_0$) и соответствующее ему изменение диаметра плечевой артерии (ΔD), можно вычислить коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига, то есть её способность к вазодилатации (K):

$$K = (\Delta D / D_0) / (\Delta\tau / \tau_0) \quad (8).$$

$K=0$ тогда, когда при любых изменениях $\Delta\tau$ диаметр артерии будет неизменным, что означает полную утрату регуляции D по τ . При $K=1$ - должна наблюдаться идеальная регуляция D по τ . Следовательно, при промежуточных значениях K (от 0 до 1), чем больше K, тем лучше регуляция тонуса артерии в зависимости от изменения стимула.

2.3.7 Проба Алена. Проба Алена выполнялась для оценки функциональных возможностей ладонной дуги с доплерографическим контролем. Датчик устанавливался на ладонной дуге в области тенара. При мониторинговании кровотока в импульсном режиме доплеровского исследования пережимается лучевая артерия в области лучезапястного сустава. Изменение направления

кровотока на противоположное свидетельствует о функционирующей ладонной дуге, проба считается отрицательной. Прекращение кровотока по дуге происходит при незамкнутой ладонной дуге, проба считается положительной. При регистрации кровотока ante- и ретроградного направлений, проба считается сомнительной [275, 240].

2.3.8 Исследование тонической активности фрагментов лучевой артерии на этапе интраоперационного забора сосуда. Фрагмент лучевой артерии шириной 1 мм помещали в термостабилизированную (36°C) камеру и перфузировали оксигенированным раствором Кребса-Хензелята. Тонус сосуда, с помощью изометрического датчика, мониторируют на протяжении восьми последующих часов. Исходно с помощью микроманипуляторов исследуемому 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).

2.3.9 Электрокардиография. Электрокардиограмму регистрировали в положении больного на спине при спокойном дыхании и при задержке дыхания на высоте вдоха в 12 отведениях (стандартных и 6 грудных) с помощью 6/12 канального электрокардиографа BIOSET 8000, оснащенного компьютерной обработкой ЭКГ. Анализировали наличие и характер нарушений ритма, проводимости, рубцовых изменений, признаков ГЛЖ.

2.3.10 Трансторакальная эхокардиография (ТТЭхоКГ). ТТЭхоКГ выполнялась по общепринятому стандартному методу, принятому национальным, американским и европейским сообществами кардиологов [290, 291, 292] на ультразвуковых диагностических системах экспертного класса с использованием широкополосных датчиков (1,7-3,4 МГц или 2-4 МГц).

По стандартизированному протоколу измеряли и рассчитывали параметры стенок ЛЖ, размеры полостей и параметры внутрисердечной гемодинамики: конечный диастолический (КДО) и систолический (КСО) объемы ЛЖ, ФВ ЛЖ. КДО и КСО определяли в В-режиме из верхушечного доступа в 2- и 4 камерных позициях по методу Симпсона; ФВ рассчитывали как отношение ударного объема (УО) к КДО, выраженное в процентах:

$$\text{ФВ} = \text{УО} / \text{КДО} \times 100, \% \quad (9).$$

Массу миокарда (ММ) ЛЖ рассчитывали по формуле Troy V.L. и соавт. в модификации Devereux R.B. и соавт. [154]:

$$\text{ММ ЛЖ} = 0,8 \times [1,04 \times (\text{МЖП} + \text{КДР} + 3\text{СЛЖ})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6, \quad (10),$$

где МЖП – толщина межжелудочковой перегородки в фазу диастолы, ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ в фазу диастолы, КДР – конечный диастолический размер ЛЖ.

Рассчитывали площадь поверхности тела (ППТ) по формуле Mosteller:

$$\text{ППТ} = \sqrt{\text{рост(см)} \times \text{вес(кг)} \times 3600} \quad (11).$$

Показатели объема левого предсердия (ЛП), КДО, КСО, ММ ЛЖ индексировали к площади поверхности тела, получая ударный индекс (УИ) выраженный в мл/м², сердечный индекс (СИ) в л/мин*м² и индекс массы миокарда (ИММ) в г/м².

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по данным импульсно-волнового доплеровского исследования трансмитрального потока. Спектр трансмитрального кровотока получали из апикальной четырехкамерной позиции, стробируемый объем располагался на уровне кончиков створок митрального клапана, угол между направлением потока и ультразвукового луча не превышал 30 градусов. Определяли пиковые скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего диастолического наполнения (Е, см/с) и во время систолы предсердий (А, см/с), определяли их соотношение (Е/А). Время изоволюмического расслабления (ВИР) ЛЖ рассчитывали в апикальной 5-камерной позиции. Дополнительно использовали показатели е' и Е/е', где е' – скорость движения боковых отделов

фиброзного кольца митрального клапана в фазу ранней диастолы, рассчитываемая в режиме импульсно-волнового тканевого доплеровского исследования [292].

Гипертрофию ЛЖ констатировали при наличии двух или трех ее признаков: ТМЖП ЛЖ и/или ТЗС ЛЖ в конце диастолы – 11 мм и более и индекс ММ ЛЖ ≥ 125 г/м² для мужчин и значения индекса ММ ЛЖ ≥ 110 г/м² для женщин.

Типы ремоделирования ЛЖ определяли после расчета индекса относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ:

$$\text{ОТС ЛЖ} = (\text{ТМЖП} + \text{ТЗС ЛЖ}) / \text{КДР ЛЖ} \quad (12),$$

где ТМЖП - толщина межжелудочковой перегородки, ТЗС ЛЖ - толщина задней стенки ЛЖ, КДР – конечный диастолический размер ЛЖ.

Миокардиальный стресс (МС) ЛЖ, рассчитывали по формулам:

$$\text{МС}_{\text{сист.}} = \text{САД} \times \text{КСР ЛЖ} / 4 \times \text{ТЗС ЛЖ}_{\text{сист}} \times (1 + \text{ТЗС ЛЖ}_{\text{сист}} / \text{КСР ЛЖ}), \text{дин/см}^2 \quad (13),$$

$$\text{МС}_{\text{диаст.}} = \text{ДАД} \times \text{КДР ЛЖ} / 4 \times \text{ТЗС ЛЖ}_{\text{диаст}} \times (1 + \text{ТЗС ЛЖ}_{\text{диаст}} / \text{КДР ЛЖ}), \text{дин/см}^2 \quad (14),$$

где сист. – систолический, диаст. – диастолический, САД – систолическое АД, КСР – конечный систолический размер ЛЖ, ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, ДАД – диастолическое АД.

1.3.11 Определение уровня глюкозы, липидного спектра и β -АР проводили натошак в плазме венозной крови после 10-12-ти часового голодания. Критерием гипергликемии натошак считали уровень глюкозы $> 6,1$ ммоль/л, дислипидемии – уровень общего холестерина $> 5,5$ ммоль/л и/или холестерина липопротеидов низкой плотности $> 3,5$ ммоль/л. Для определения β -АР эритроцитарных мембран: применяли спектрофотометрический организм по изменению осморезистентности эритроцитов периферической крови, который основан на торможении гемолиза эритроцитов, помещенных в гипоосмотическую среду, в присутствии β -адреноблокатора — 1-(1-изопропиламино)-3-(1-нафталенил-окси)-2-пропанола гидрохлорида. Эритроциты человека, помещенные в гипоосмотическую среду, подвергали гемолизу, степень которого определяли по величине оптической плотности надосадочной жидкости при длине волны 540 нм (данная величина была контрольной). В опытную пробу добавляли раствор β -адреноблокатора, который, связываясь с β -адренорецепторами мембран

эритроцитов, снижал степень гемолиза. Величину оптической плотности надосадочной жидкости опытной пробы при длине волны 540 нм выражали в процентах от величины оптической плотности контрольной пробы.

2.3.12 Коронарная ангиография. Коронарную ангиографию выполняли из феморального доступа по стандартной методике М. Judkins (1967 г.) 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.

2.3.13 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 от уровня надключичной области (для выявления проходимости шунтов к КА).

2.3.14 Полисомнография (ПСГ). ПСГ проводилась в сомнологической лаборатории Городской клинической больницы № 3 г. Томска на оборудовании, сертифицированном в России. Использовались: комплекс с лечебно-диагностическим оборудованием для СРАР (Continuous Positive Airway Pressure) – терапии, диагностики и лечения СОАГС. Измерения проводились в течение 8-10 часов, соответствующих времени сна пациентов. Для верификации СОАГС осуществлялась регистрация показателей: торакоабдоминальные движения (движения грудной и брюшной стенки); храп; ороназальный поток (движение воздуха через носовую и ротовую полости); насыщение гемоглобина крови кислородом (сатурация, SpO₂). Затем проводился анализ результатов с использованием программы «Somnologica for Embletta». При этом оценивалось наличие эпизодов апноэ – прекращения дыхания в течение ≥ 10 секунд, гипопное - уменьшение торакоабдоминальных движений и/или ороназального потока не менее чем на 50%, которые сопровождалось снижением насыщения крови кислородом, и рассчитывался индекс апноэ/гипопное - сумма событий гипопное и апноэ, регистрируемых за час сна.

2.3.15 Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. МРТ ГМ применяли для оценки состояния церебральных структур и выявления очагов ишемического повреждения головного мозга с количественным определением объема повреждения.

Исследование выполняли на низко- и высокопольных магниторезонансных томографах имеющих резистивный магнит с силой магнитного поля 0,2 Тесла. Для получения T1- и T2-взвешенных изображений использовалась импульсная последовательность «Spin-Echo». Для T1-взвешенных изображений, выполненных в аксиальной, параллельно орбитомеатальной линии и сагиттальной плоскостях, применялись параметры: TR = 450 мс, TE = 15 мс, угол $\alpha = 70^\circ$. Изображения в режиме T2 имели следующие параметры: TR = 6000 мс, TE = 117 мс и проводились в аксиальной плоскости. Толщина срезов составляла 6 мм. Во всех случаях протокол проведения МРТ головного мозга был неизменным.

Анализ томограмм заключался в определении наличия МРТ- признаков внутричерепной гипертензии (ВЧГ), нарушения ликвородинамики и участков цереброваскулярной ишемии. Признаками внутричерепной гипертензии являлись: расширение борозд коры головного мозга, перивентрикулярный и субкортикальный отеки. Нарушение ликвородинамики определялось в оценке линейных размеров ликворопроводящих структур, включавшее в себя измерение в аксиальной плоскости в режиме T2 поперечных размеров тел, передних и задних рогов боковых желудочков, тела третьего желудочка и субарахноидальных пространств во фронтальных, париетальных и окципитальных областях. За нормальные размеры структур головного мозга принимались данные группы здоровых лиц [65]. Для оценки степени распространенности и выраженности ПВО использовалась 5- ступенчатая классификация оценки перивентрикулярного гиперинтенсивного сигнала, предложенная Fukuda H., Kitani M. в 1995г. по степеням: 0 - изменения отсутствуют; 1 - «колпаки» гиперинтенсивного сигнала только на передних рогах латеральных желудочков на уровне базальных ядер; 2 – участки гиперинтенсивности в виде «колпаков» гиперинтенсивности над передними и задними рогами боковых желудочков или нерегулярный

перивентрикулярный гиперинтенсивный сигнал в пределах внутренней (медиальной) половины белого вещества на уровне тел боковых желудочков; 3 - распространение сигнала на другую половину белого вещества в любом регионе; 4 - вся область белого вещества ГМ с гиперинтенсивным сигналом [60, 65]. Фокальные повреждения белого вещества (ФПБВ) определяли как точечные участки размером менее 3мм, гиперинтенсивные в режиме T_2 и без снижения интенсивности сигнала на T_1 -изображениях. Локализацию участков цереброваскулярной ишемии оценивали по трём областям мозга: I - субкортикальная область (кора головного мозга, подкорковое белое вещество, мозжечок); II - область базальных ганглиев (таламус, внутренняя капсула, базальные ганглии); III – область ствола мозга (ножки мозга, мост, продолговатый мозг).

2.3.16 Рентгеноконтрастная селективная ангиография почечных артерий, радиочастотная денервация почечных артерий (РЧД ПА). РЧД ПА выполнялись при абдоминальной аортографии и селективной почечной ангиографии стандартным методом через феморальный доступ. Выполнялись радиочастотные абляции стволов почечных артерий с обеих сторон (4-8 точек) в направлении от дистальной части к аорте: на верхней, нижней, передней и задней стенках. Для каждой процедуры точечной абляции определялись исходные значения и динамика импеданса, мощности тока и температуры электрода. При малом приросте температуры $\Delta T < 5$ ($T < 42$ C) воздействие квалифицировалось как неэффективное, и выполнялись попытки коррекции положения электрода по отношению к стенке сосуда (максимально параллельно) после чего проводилось повторное воздействие с обязательной контрольной ангиографией после абляций для выявления возможных повреждений артерии. Симпатическая денервация почек током низкой плотности проводилась с использованием эндокардиального катетера, был использован РЧ-генератор, где вручную устанавливались: режим контроля температуры - целевая температура 60^0 C, максимальная мощность=8 Вт, длительность воздействия 2 мин. В случаях низких значений импеданса, свидетельствующих о выраженном шунтировании тока через кровь, проводилась

пропорциональная коррекция параметра максимальной мощности радиочастотной энергии от 8 до 12 Вт. Стандартная симпатическая денервация почек проводилась с использованием системы Symplicity: ренальный абляционный электрод Symplicity Flex с концевым электродом диаметром 4F (1,33 мм) и длиной 1,5 мм и автоматизированный генератор РЧ напряжения со встроенными алгоритмами управления подачей энергии в режиме контроля температуры [49].

2.3.17 Динамическая радионуклидная реносцинтиграфия использовалась для исследований функциональной способности почек, динамики мочевых путей. Метод основан на регистрации динамической оценке радиоактивности в почках и крови после введения радиофармпрепарата компьютерной обработкой изображений. Динамическую радионуклидную реносцинтиграфию с ^{99m}Tc -ДТПА (Пантатех ^{99m}Tc , «Диамед», Россия) проводили, когда пациент сидел спиной к детектору гамма-камеры. Препарат вводился в объеме до 1,5 мл в дозе 30-40 мВк. Запись осуществлялась в течение 20 мин. (1 кадр/мин) проводили запись активности шприца до и после введения радиофармпрепарата для расчета скорости клубочковой фильтрации. Получали серию сцинтиграмм с изображением почек в определенные интервалы времени. По нативным сцинтифото выбирали зоны интереса в почках и фона, по которым строили кривые «активность-время». В процессе исследования рассчитывались параметры: скорость клубочковой фильтрации, мл/мин; клиренс крови (мин) или период полуочищения от радиофармпрепарата, время снижения скорости счета на ренограмме до 50% от максимальной – $T_{1/2}$ (мин), период полувыведения индикатора из почечной паренхимы – $T_{1/2\text{пар}}$ (мин), индекс кортикальной задержки препарата. После анализа данных квалифицированным специалистом лаборатории радионуклидных методов исследований, оценивалась функция почек по 2-м категориям: есть или нет нарушение объемной скорости кровотока, фильтрационной и эвакуаторной функций [9].

2.3.18 Медицинские приборы, оборудование и фармакологические препараты, использованные в исследовании.

Для проведения исследования использовались:

- Ртутный манометр для офисного контроля АД компании Riester (Германия).
- Системы автоматического измерения артериального давления SpaceLabs 90207 (SpaceLabs, Inc., США), ABPM –04 (Meditech, Венгрия), CardioTens 0364 (Meditech Kft, Венгрия), OMRON M6 Comfort (HEM-7221-RU), OMRON MIT Elite Plus (HEM-7301-ITKE) с системой Intelli sense.
- Аппараты для ультразвукового исследования сердца и сосудов экспертного класса HDI 5000 SonoCT, En Visor C HD (Philips-ATL), Vivid 7 (General Electric).
- Гамма-камера «Omega-500».
- Ангиографические комплексы Coroskop Plus и Cardoskop U (Siemens).
- МР томографы «Magnetom Open» и «Toshiba Vantage».
- Анализаторы биохимические: иммуноферментный фотометрический «Sunrise», (Tecan, США), (R&D Systems kits, Англия).
- Мультиспиральный компьютерный томограф Somatom Sensation 4.
- РЧ генератор - АТАКР II (Medtronic, США).
- РЧ-генератор (Электропульс, Россия).
- Аблационные электроды 80 см и 110 см 5F MarinR (Medtronic, США).
- Ренальный аблационный электрод Symplicity Flex с концевым электродом диаметром 4F (1.33 мм) и длиной 1,5 мм.
- Автоматизированный генератор РЧ напряжения со встроенными алгоритмами управления подачей энергии в режиме контроля температуры (Medtronic, США).
- Интродьюсеры Ansel Flexor 6F 55 см (RDC, MP) (Cook Medical, США).
- Оборудование для полисомнографии: комплекс Embla N7000 (MedCare Flaga, Исландия).
- Препараты: «Омнипак - 350», нитроглицерин, блокаторы рецепторов к ангиотензину II.

2.3.19 Статистический анализ. Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft, США). Качество данных проверялось с помощью гистограмм распределения, в случае выраженных отклонений от случайного распределения, данные перепроверялись по первичным документам на ошибки значений и нарушение критериев отбора пациентов. Все переменные относились к 2-м типам распределения: нормальному и биномиальному. 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. Дихотомические и порядковые качественные данные выражены в виде частот (n) и процентного распределения признаков. Анализ был выстроен в соответствии с этапами: например - описательная часть, сравнительный анализ, корреляционный и др. Различие считали статистически значимым при $p < 0,05$ [54].

Глава 3. Комплексные неинвазивные методы оценки цереброваскулярной реактивности (результаты исследований, обсуждение и заключение)

Современная методика исследования цереброваскулярной реактивности заключается в оценке значений ЛСК в мозговых артериях исходно и во время проведения нагрузочных проб, активирующих метаболический и/или миогенный механизмы регуляции, с последующим расчетом коэффициентов и индексов реактивности, отражающих положительный или отрицательный сдвиг параметров мозгового кровотока во время воздействия. Золотым стандартом считается использование в качестве стимулов, воздействующих на метаболический механизм ЦВР - кислорода и двуокиси углерода, вследствие их физиологичности и безопасности. Однако до настоящего времени, отсутствуют приборы, позволяющие с высокой точностью предъявлять данные физиологические нагрузочные тесты; не определены количественные и качественные параметры всего комплекса реактивности, его полного диапазона изменений, характеризующие состояние цереброваскулярного резерва и способность к восстановлению до исходных параметров МК.

В связи с этим целью данного фрагмента нашего исследования явилась разработка оригинального устройства и комплексных неинвазивных методов оценки цереброваскулярной реактивности.

Исследование было выполнено в 4 этапа:

1 этап – формулировка требований, технических характеристик и создание нового оригинального устройства для оценки цереброваскулярной реактивности с помощью физиологических нагрузочных тестов ингаляционной гипероксии и щадящей гиперкапнии;

2 этап - изучение транскраниальных доплерографических характеристик кровотока в артериях головного мозга при проведении физиологических нагрузочных тестов у здоровых добровольцев;

3 этап - определение рационального комплекса параметров ЦВР и количественных характеристик силы, скорости и процессов восстановления

ауторегуляторных реакций; разработка методики, алгоритма (приложение 2) и протокола исследования цереброваскулярной реактивности (приложение 1);

4 этап - изучение возрастных и гендерных особенностей ауторегуляторных реакций артерий головного мозга и цереброваскулярного резерва на фоне падающих нагрузочных тестов у здоровых добровольцев.

3.1 Устройство для оценки цереброваскулярной реактивности

При разработке устройства для оценки цереброваскулярной реактивности было подготовлено техническое задание, включающее следующие параметры:

- устройство должно быть портативным, иметь малый вес и приспособление для транспортировки;
- обеспечивать плавную и точную регулировку скорости газотока от 0 до 10 л/мин и концентрации кислорода во вдыхаемой смеси в диапазоне от 0 до 100%;
- обеспечивать плавную и точную регулировку скорости газотока от 0 до 2 л/мин и концентрации двуокиси углерода во вдыхаемой смеси в диапазоне от 0 до 7 об.%;
- возможность создания дыхательных смесей (ДС) с различным парциальным напряжением кислорода, двуокиси углерода и воздуха;
- обеспечивать быстрое, в течение не более 10 секунд, достижение заданной концентрации газов (O_2 и CO_2) во вдыхаемой смеси;
- обеспечивать возможность последовательного проведения проб со 100% кислородом и с различными концентрациями двуокиси углерода без смены дыхательного контура;
- соответствовать требованиям ГОСТ и СанПиН 2.1.3.2630–10 для организаций, осуществляющих медицинскую деятельность.

Устройство для оценки цереброваскулярного резерва было разработано и создано автором, совместно с сотрудниками кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России (Патент РФ 10/06/2006 № 53881 «Устройство для оценки цереброваскулярного резерва»). Принципиальная схема устройства представлена на рисунке 1.

Устройство состоит из двух литых металлических баллонов емкостью 2 литра, содержащих кислород и двуокись углерода в сжатом виде, закрепленных на корпусе устройства; двухкамерных редукторов (ГОСТ 5313-59), позволяющих регулировать выходное давление от 1 до 1,5 атмосфер и блока ротаметрических дозиметров – двух дозиметров для кислорода с пределами измерений от 0 до 2 л/мин и от 2 до 10 л/мин и дозиметра для двуокиси углерода с пределами измерения от 0 до 2 л/мин; направляющих клапанов для создания одностороннего движения газового потока, 2-х дыхательных шлангов – гофрированного большого диаметра (22 мм) для ингаляции кислорода при проведении гипероксической пробы и малого диаметра (8 мм) для инъекторной подачи двуокиси углерода при проведении гиперкапнической пробы; нереверсивного клапана расположенного в непосредственной близости от дыхательных путей пациента для разделения вдыхаемого и выдыхаемого потоков газа и обеспечения постоянства концентрации подаваемой газовой смеси; лицевой маски с надувным obturatorом и регистрирующего устройства – аппарата ультразвуковой диагностики.

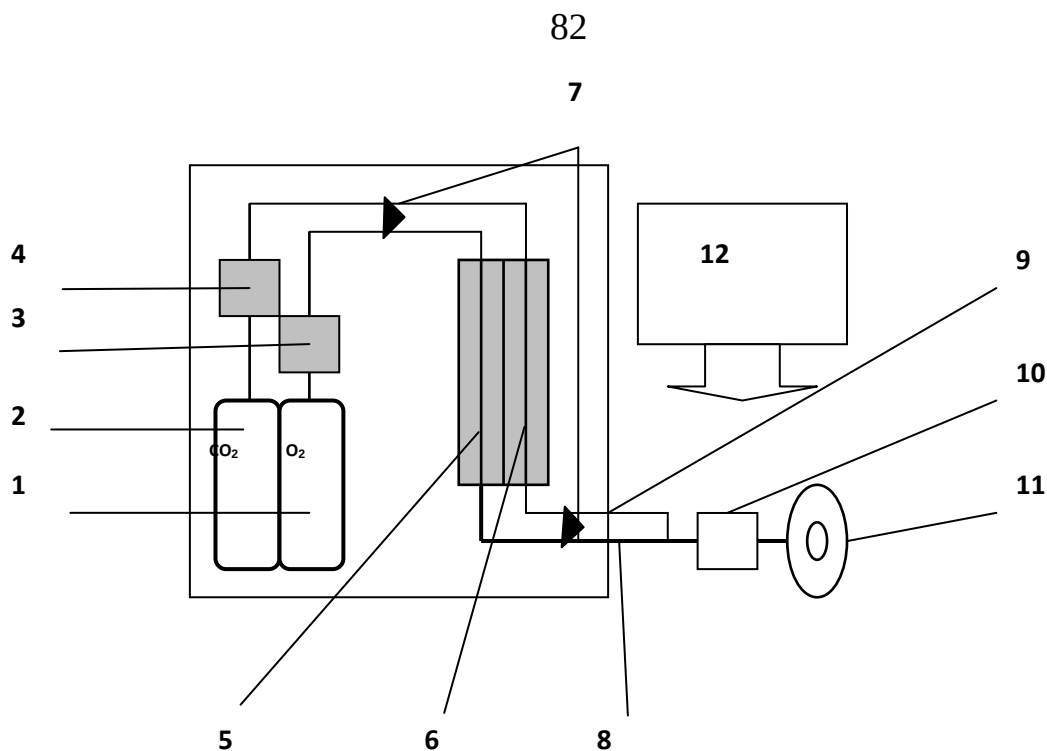


Рисунок 1. - Портативное устройство для оценки цереброваскулярного резерва.

Примечания:

- 1 баллон с кислородом (2 л)
- 2 баллон с двуокисью углерода (CO_2) (2 л)
- 3 двухкамерный редуктор для O_2 (ГОСТ 5313-59)
- 4 двухкамерный редуктор для CO_2 (ГОСТ 5313-59)
- 5 блок ротаметрических дозиметров – два дозиметра для кислорода с пределами измерений от 0 до 2 л/мин и от 2 до 10 л/мин
- 6 дозиметр для двуокиси углерода (CO_2) с пределами измерения от 0 до 2 л/мин
- 7 направляющие клапаны
- 8 дыхательный шланг диаметра 22 мм для O_2
- 9 дыхательный шланг диаметра 8 мм для инжекторной подачи двуокиси углерода при проведении гиперкапнического нагрузочного теста
- 10 нереверсивный клапан
- 11 лицевая маска с надувным obturatorом
- 12 регистрирующее устройство

Исследователи, с целью объективизации данных, предъявляют ряд требований к применяемым стимулам для оценки цереброваскулярного резерва:

- специфичность стимула должна обеспечивать минимальное вовлечение рецепторных зон, то есть, воздействуя на 1-2 механизма регуляции, любой раздражитель должен вызывать минимальное количество простых ответных реакций;
- они должны имитировать стимулы, свойственные естественным регуляторам мозгового кровообращения.

В большей степени, данным требованиям удовлетворяют гиперкапнические и гипероксические тесты, так как для получения достоверной информации о цереброваскулярной реактивности целесообразно в качестве стимула химической природы, воздействующего на метаболический механизм ауторегуляции, использовать физиологический раздражитель, а именно - углекислый газ, [64, 220, 238] так как углекислый газ и кислород являются естественными информационными переносчиками в сосудистой системе, а парциальное давление CO_2 – самый мощный и активный регулятор мозгового кровотока [70, 42, 28]. Однако, существующие на сегодняшний день, методы и устройства доставки газов либо технически сложны и громоздки, либо не обеспечивают достаточный уровень воспроизводимости и переносимости тестов.

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

- портативность прибора: малый вес (5,8 кг) и компактность (300/250/200 мм) позволяют 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% O_2 - для оценки тестового снижения скорости кровотока и 4% CO_2 - для оценки

вазодилатации и повышения ЛСК в артериях ГМ); при проведении изолированных нагрузочных тестов с CO_2 – свыше 50 исследований;

- возможность точного дозирования подаваемой газовой смеси, однонаправленность газового потока, создаваемая неревверсивными 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 простой и быстрой замены лицевой маски и дыхательных шлангов, делает исследования с использованием прибора безопасным в плане бактериальной зараженности подаваемой газовой смеси.

3.2 Транскраниальные доплерографические характеристики кровотока в средней мозговой артерии при проведении физиологических нагрузочных тестов у здоровых добровольцев

Данный фрагмент исследования был посвящен разработке и клинической апробации новых методов определения показателей ЦВР – транскраниальному дуплексному сканированию (ТКДС) средней мозговой артерии (СМА) при проведении физиологических нагрузочных тестов. Исследование было проведено в группе из 54 здоровых добровольцев. Критерии включения в исследование и исключения представлены в главе 2.

Всем здоровым добровольцам были проведены предварительные обязательные и дополнительные экстра- и интракраниальные исследования сосудов ГМ с обеих сторон. Обязательные исследования включали доплерографию: дистальных отделов плечеголовных стволов, проксимальных отделов подключичных артерий, общей и внутренней сонных артерий (от устья до входа в череп), проксимальных отделов наружных сонных артерий, V1-2 сегментов позвоночных артерий, всех отделов мозговых артерий Виллизиева круга с оценкой симметричности кровотока. Дополнительные исследования включали доплерографию надблоковых артерий, яремных вен и вен позвоночного сплетения с обеих сторон. У 44 ЗД были получены качественные симметричные изображения МК. 4 человека были исключены из исследования из-за плохой переносимости ингаляций, у 4-х – не удалось получить качественное изображение МК. У 1 ЗД была выявлена исходная существенная асимметрия МК, и у 1 ЗД выявлен бессимптомный тромбоз вен позвоночного сплетения. ЗД, включенные в исследование, были разделены по возрасту на 3 группы: 1 группа - 20-30 лет ($24,15 \pm 1,68$, $n=14$), 2 группа - от 30 до 40 лет ($35,30 \pm 2,75$, $n=13$) и 3 группа - старше 40 лет ($47,75 \pm 5,74$, $n=17$).

До начала исследования у каждого испытуемого, находящегося в положении лежа на спине, измеряли исходный уровень артериального давления ($АД_0$) для учета влияния колебаний АД на мозговой кровоток при проведении нагрузочных проб. Исходный уровень систолического артериального давления ($САД_0$) в 1-й группе составлял $121,8$ ($114,2-132,6$), во 2-й – $123,4$ ($115,1-135,02$) и в 3-й – $121,5$ ($113,9-134,7$) мм рт. ст.

С целью обеспечения постоянной концентрации подаваемой газовой смеси в дыхательной системе испытуемого и, как следствие, плавного нарастания парциального напряжения кислорода в артериальной крови (PaO_2) или парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$), при проведении исследования пациент поддерживал привычный ритм и глубину дыхания. Для этого, в течение 2 минут, с помощью волюметра, измеряли исходные показатели внешнего дыхания – частоту (ЧД), дыхательный объем (ДО)

и минутную вентиляцию легких (МВЛ). Полученные параметры вентиляции каждого испытуемого использовали как целевые при проведении тестов. В 1-й группе ЧД составляла $13,4 \pm 2,2$ дыхательных движений в 1 минуту, ДО - $430,77 \pm 107,12$ мл, МВЛ – $7654,78 \pm 1070,75$ мл, во 2-й группе – $12,1 \pm 2,3$ в 1 мин, $445,00 \pm 96,68$ мл, $6719,5 \pm 868,19$ мл и в 3-й – $13,4 \pm 2,5$ в 1 мин, $394,13 \pm 74,94$ мл и $5297,11 \pm 410,12$ мл при допустимом уровне значимости различий для каждого парного сравнения $< 0,01$, α был всегда $> 0,05$ для сравниваемых параметров 3-х групп.

В течение всего исследования у всех испытуемых производили непрерывную запись электрокардиограммы, мониторировали артериальное давление и частоту дыхания. Общее время исследования составляло 20-25 минут.

Локация через темпоральное окно точно соответствовала абсолютному значению СК в СМА, так как угол между вектором потока крови и направлением ультразвукового датчика был близок к нулю. Технически, у 7,5% пациентов старше 50 лет не удавалось на максимальной мощности лоцировать участок доплеровского слежка, величиной до 0,5 см, что делало сомнительным достоверную оценку изменения ЛСК СМА и потребовало включения в эту группу большего числа пациентов.

При транскраниальной доплерографии СМА оценивали качественные показатели: характер доплеровского сигнала, форму доплерограммы, распределение частот по доплерограмме, направление кровотока и исходные количественные характеристики мозгового кровотока: максимальную (пиковую) систолическую скорость кровотока (V_{ps_0}), конечную диастолическую скорость (V_{ed_0}) и усредненную по времени максимальную скорость кровотока ($TAMX_0$). В 1 группе были определены следующие показатели: $V_{ps_0} = 90,26 \pm 13,06$ см/с, $V_{ed_0} = 40,94 \pm 5,97$ см/с, $TAMX_0 = 61,95 \pm 8,39$ см/с, во 2 группе – $V_{ps_0} = 82,02 \pm 17,97$ см/с, $V_{ed_0} = 39,61 \pm 7,55$ см/с, $TAMX_0 = 53,88 \pm 11,24$ см/с и в третьей – $V_{ps_0} = 75,86 \pm 10,34$ см/с, $V_{ed_0} = 37,66 \pm 7,30$ см/с, $TAMX_0 = 48,21 \pm 7,38$ см/с $p = 0,09$, $p = 0,24$, $p = 0,13$ (для $TAMX_0$), соответственно.

Допплерограмма кровотока в М I сегменте СМА в условиях дыхания атмосферным воздухом (нормокапния) представлена на рисунке 2.

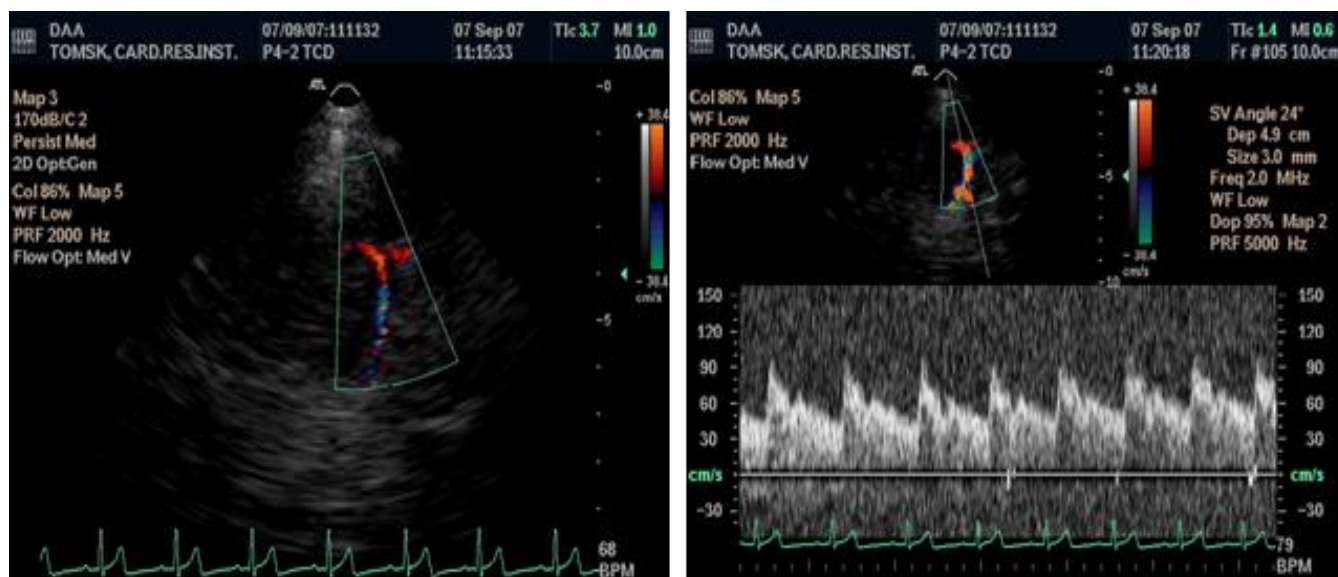


Рисунок 2. Допплерограмма кровотока в М I сегменте СМА. Нормокапния.

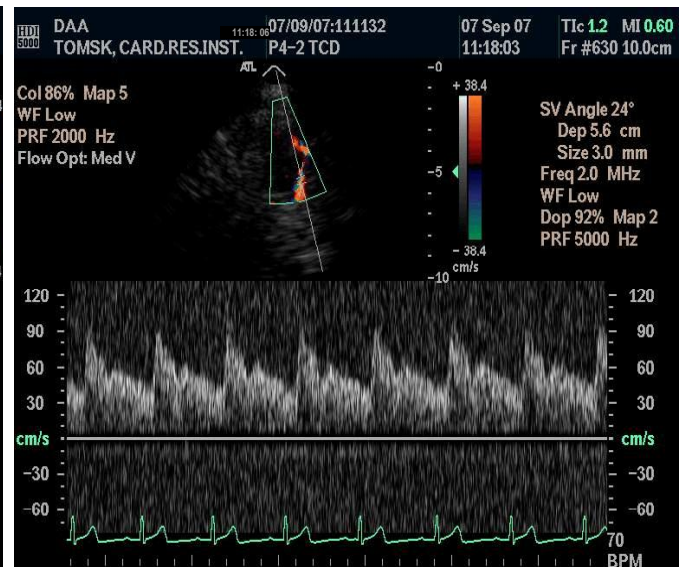
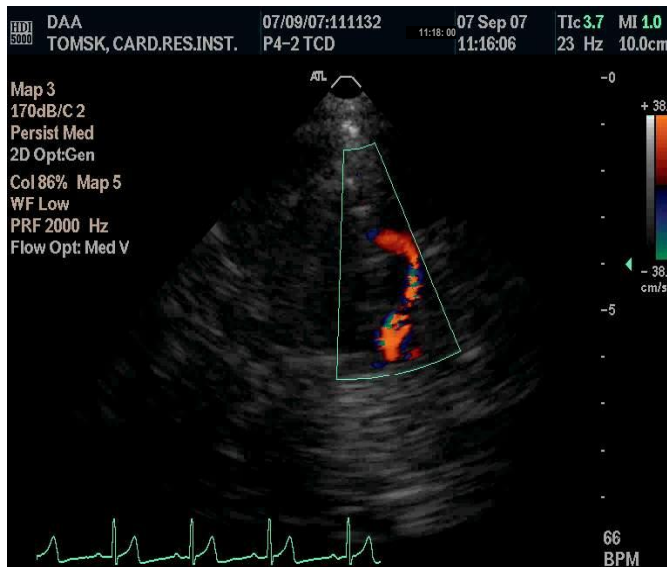
В процессе исследования были выделены 3 фазы изменения скорости мозгового кровотока:

Начальная фаза - стабильная фаза мозгового кровотока перед началом исследования, до предъявления нагрузочных стимулов,

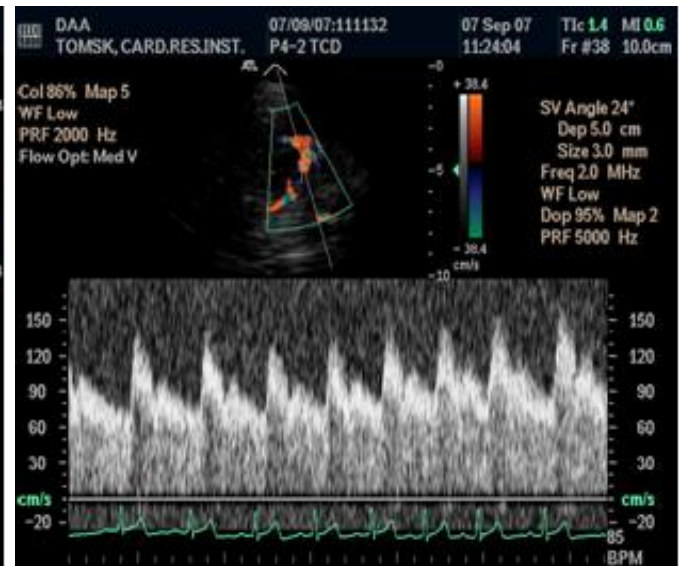
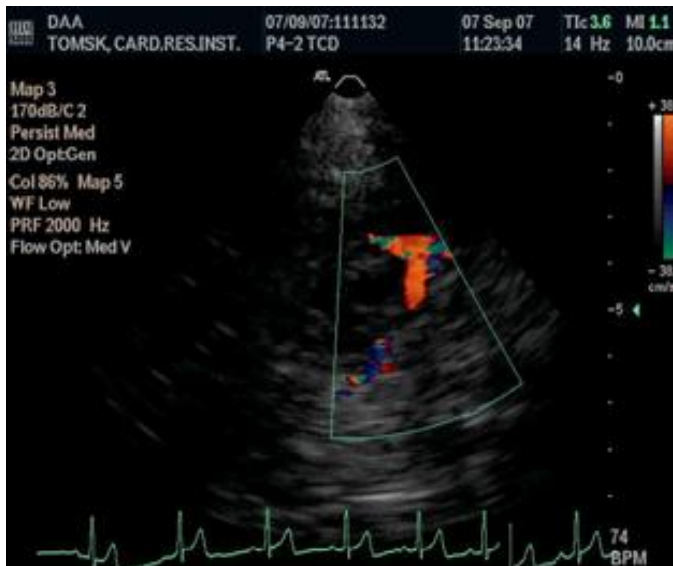
Фаза резерва – отрицательная или положительная фаза изменения скорости мозгового кровотока в течение гипероксии (рис.3А) или гиперкапнии (рис.3Б)

Фаза ауторегуляции - восстановительная фаза, которая начиналась после прекращения ингаляции газов (нагрузочных стимулов) и длилась до восстановления исходных параметров МК.

На рисунке 3 представлены доплерограммы кровотока в М I сегменте СМА при проведении гипероксического и гиперкапнического нагрузочного тестов, отражающие нормальную цереброваскулярную реактивность.



А. Гипероксия



Б. Гиперкапния

Рисунок 3. Допплерограммы кровотока в М I сегменте СМА при проведении гипероксического (А) и гиперкапнического (Б) нагрузочного тестов (доплерографические слепки и спектры потока).

3.2.1 Допплерографические характеристики кровотока в СМА здоровых добровольцев при проведении гипероксического нагрузочного теста. Для оценки ЦВР при гипероксии, с помощью ротаметрических дозиметров прибора, устанавливали газоток O_2 в литрах в минуту в соответствии с результатами измерения дыхательного объема или минутной вентиляции легких. Парциальное содержание кислорода (FiO_2) в подаваемой газовой смеси составляло 100%. Методом пульсоксиметрии контролировали насыщение крови кислородом (SpO_2) на уровне 99–100%. Фиксировали направленность, амплитуду и время изменения показателей кровотока и состояние доплеровского спектра СМА во время ингаляции 100% кислорода и после прекращения подачи кислорода до возврата показателей МК к исходным значениям. При проведении серии стандартизованных гипероксических тестов у здоровых добровольцев было выявлено, что продолжение ингаляции кислорода более 2 минут нецелесообразно, так как, изменение качественных характеристик потока начиналось после первой минуты и нарастало, в виде изменения цветового паттерна, до 2 минут. Количественные характеристики скоростных показателей так же изменялись в интервале 1-2 мин. ингаляции, после чего кровоток стабилизировался (табл. 1).

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

Время ингаляции	1 группа (20 - 30 лет)	2 группа (30 - 40 лет)	3 группа (>40 лет)
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*#
4 мин	-16,7±2,7*#	-16,4±2,5*#	-18,5±3,6*#

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.

Скоростные показатели кровотока СМА в 1 группе через 2 минуты ингаляции 100% O₂ составляли: $V_{ps_2}=75,37\pm12,26$ см/с, $V_{ed_2}=34,04\pm4,03$ см/с, $TAMX_2=52,06\pm7,63$ см/с, во второй группе – $V_{ps_2}=67,88\pm13,88$ см/с, $V_{ed_2}=31,75\pm6,12$ см/с, $TAM_2=44,05\pm7,20$ см/с, в третьей группе – $V_{ps_2}=62,57\pm9,41$ см/с, $V_{ed_2}=31,02\pm7,32$ см/с, $TAMX_2=38,89\pm7,59$ 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. В 1 группе величина показателей составляла: $V_{ps_4}=86,16\pm11,72$ см/с, $V_{ed_4}=37,81\pm5,70$ см/с, $TAMX_4=50,77\pm10,56$ см/с, во второй группе - $V_{ps_4}=74,17\pm16,29$ см/с, $V_{ed_4}=30,19\pm5,82$ см/с, $TAM_4=46,78\pm9,98$ см/с и в третьей группе - $V_{ps_4}=71,56\pm10,32$ см/с, $V_{ed_4}=34,33\pm7,49$ см/с, $TAMX_4=45,71\pm8,27$ см/с. Динамика относительного изменения ЛСК СМА при проведении функционального гипероксического нагрузочного теста, выраженная в процентах от исходной скорости кровотока, представлена на графиках (рис. 4).

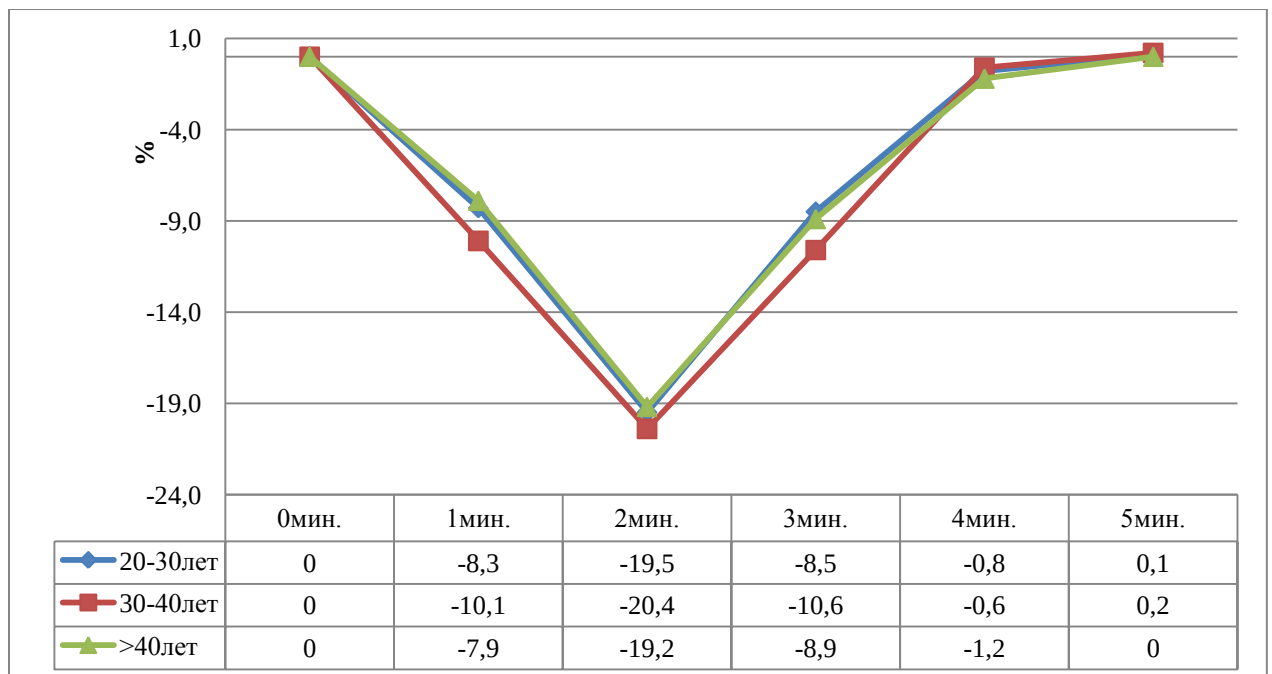


Рисунок 4. Относительное изменение линейной скорости кровотока (ТАМХ), выраженное в процентах, в средней мозговой артерии при проведении функционального гипероксического нагрузочного теста.

Следует отметить, что уровень артериального давления во всех возрастных группах и контрольных точках не имел достоверных различий, следовательно, не оказывал существенного влияния на редукцию мозгового кровотока. В 1 группе уровень АД на этапах исследования составлял: САД₀=126,77±10,43, САД₂=122,85±7,26, САД₅=124,00±7,77; во второй группе - САД₀=119,5±5,02, САД₂=116,80±9,68, САД₅=115,30±7,57; и в третьей группе - САД₀=120,46±8,20, САД₂=117,40±8,81, САД₅=117,28±11,22 мм рт. ст. ($p>0,05$).

3.2.2 Допплерографические характеристики кровотока в СМА здоровых добровольцев при проведении гиперкапнического нагрузочного теста.

Исследование вазодилатации и способности мозговых сосудов к увеличению кровотока проводили с помощью гиперкапнического нагрузочного теста. Контрольные точки исследования были установлены аналогично описанному выше гипероксическому тесту. Ротаметрическим дозиметром устанавливали газоток CO₂ (л/мин) в соответствии с результатами измерения МВЛ. Парциальное содержание двуокиси углерода во вдыхаемой смеси (FiCO₂) устанавливали равным 4 об.%.

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 FiCO₂7%, при этом, при парциальном содержании CO₂ 1-2% - показатели, отражающие изменения скоростей кровотока не имели статистически значимых различий: Vps₀=83,06±18,47 см/с, Ved₀=37,62±8,39 см/с. ТАМХ₀=54,56±12,68 см/с, Vps₂=90,06±20,12 см/с, Ved₂=46,12±13,31 см/с. ТАМХ₂=67,92±16,12 см/с ($p > 0,05$). При FiCO₂3% 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: Vps₀=83,01±17,41 см/с, Ved₀=36,61±9,31 см/с. ТАМХ₀=53,54±11,69 см/с, Vps₂=101,26±29 см/с, Ved₂=56,27±23,12 см/с. ТАМХ₂=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%) $V_{ps_0}=83,8\pm16,39$ см/с, $V_{ed_0}=35,51\pm9,23$ см/с. $TAMX_0=53,52\pm11,69$ см/с, $V_{ps_2}=101,26\pm29$ см/с, $V_{ed_2}=56,27\pm23,12$ см/с. $TAMX_2=82,86\pm26,12$ см/с ($p > 0,05$). Данная концентрация газовой смеси характеризовалась хорошей переносимостью у здоровых добровольцев, не сопровождалась снижением уровня PaO₂, при этом PaCO₂ составляло $42,7\pm5,4$ мм рт. ст., что соотносится с данными литературы, описывающими соотношение между содержанием CO₂ в альвеолярном воздухе (P_ACO₂) и PaCO₂ – при P_ACO₂=6%, PaCO₂ составляло 42,3-48,5 мм рт. ст. [73].

Таким образом, для проведения гиперкапнического нагрузочного теста наиболее рациональной была признана дыхательная смесь CO₂ с воздухом при FiCO₂=4%.

Путем опытных повторов исследований было выявлено, что продолжение ингаляции двуокиси углерода более 2 мин. у добровольцев было нецелесообразным, так как:

- изменение качественных характеристик потока начиналось в первую минуту, нарастало в виде изменения цветового паттерна до 2 мин и в дальнейшем не изменялось;
- количественные характеристики скоростных показателей менялись в интервале 1-2 мин ингаляции, после чего прирост кровотока стабилизировался и существенно не менялся (табл. 2);
- 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 V_{ps} и V_{ed} 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 мин достоверной разницы не получено $p=0,064$ и $0,057$.

Полученные данные позволили определить оптимальную длительность гиперкапнического теста в 2 минуты. Таким образом, лучшим методом

проведения гиперкапнического нагрузочного теста, по соотношению эффективность/безопасность, является дыхательная смесь CO_2 с воздухом при $\text{FiCO}_2=4\%$ и длительностью ингаляции 2 минуты.

Таблица 2. Относительные изменения линейной скорости кровотока (%) в СМА добровольцев различных возрастных групп при гиперкапническом тесте

Время ингаляции	1 группа (20 - 30 лет)	2 группа (30 - 40 лет)	3 группа (>40 лет)
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.

Изменения показателей мозгового кровотока (ЛСК, вазодилататорных компонентов и систоло-диастолических показателей) при ингаляции двуокси углерода ($\text{FiCO}_2=4\%$), характеризующие ЦВР и восстановление показателей МК до исходных значений после прекращения подачи CO_2 – ауторегуляция МК, представлены в таблице 3. Из представленных данных видно, что на высоте гиперкапнического теста все показатели статистически значимо изменяются, что свидетельствовало об изменении реактивности СМА при заданной концентрации CO_2 . Полученные нами результаты однонаправлено соотносятся с данными других исследователей, использовавших более высокие концентрации CO_2 [30] и при проведении тестов возвратного дыхания [73].

Таблица 3. Параметры линейной скорости кровотока средней мозговой артерии при проведении гиперкапнического нагрузочного теста

Параметры	1 группа (20 - 30 лет)	2 группа (30 - 40 лет)	3 группа (>40 лет)
Vps ₀ (см/с)	82,99±12,66	68,02±14,74	68,13±10,78
Vps ₂ (см/с)	129,06±15,03*	108,83±13,84*	102,58±16,88*
Vps ₄ (см/с)	86,80±15,45	69,71±15,4	71,30±10,31
Ved ₀ (см/с)	38,19±5,26	31,46±5,39	31,44±4,23
Ved ₂ (см/с)	78,39±8,09*	62,44±9,33*	58,82±10,55*
Ved ₄ (см/с)	39,95±5,88	32,36±6,85	32,70±6,15
TAMX ₀ (см/с)	54,67±9,91	43,39±8,61	44,31±9,20
TAMX ₂ (см/с)	87,44±13,26*	72,67±11,46*	60,42±8,21*
TAMX ₄ (см/с)	62,66±10,83	47,65±10,13	44,07±9,7
RI ₀	0,54±0,09	0,54±0,07	0,54±0,06
RI ₂	0,39±0,08*	0,43±0,09*	0,43±0,07*
RI ₄	0,54±0,10	0,54±0,18	0,54±0,10
S/D ₀	2,17±0,11	2,16±0,12	2,17±0,21
S/D ₂	1,65±0,05*	1,74±0,24*	1,74±0,22*
S/D ₄	2,17±0,29	2,15±0,21	2,18±0,31

Примечания:

1. Vps - максимальная (пиковая) систолическая скорость кровотока; Ved - конечная диастолическая скорость; TAMX – усредненная по времени максимальная скорость кровотока; RI – резистивный индекс; S/D – систоло-диастолическое соотношение ЛСК; 0;2;4 – контрольные точки (время исследования в мин).
2. * - $p < 0,05$ при сравнении 3-х возрастных групп

При проведении гиперкапнического нагрузочного теста изменения АД в исследуемых группах были более выражены, чем при ингаляции 100% O₂, однако не достигали статистически достоверных различий. В 1 группе уровень АД на этапах исследования составил: САД₀=121,69±12,62, САД₂=127,77±32,71, САД₅=123,46±8,93; во второй группе - САД₀=113,20±7,00, САД₂=126,50±29,51, САД₅=117,10±8,25; и в третьей группе - САД₀=115,94±9,97, САД₂=127,46±22,11, САД₅=117,90±8,70 мм рт. ст. (p>0,05).

Комплексная динамика изменения ЦВР при проведении гиперкапнического нагрузочного теста, выраженная в процентах от исходной скорости кровотока, представлена на графиках (рис. 5).

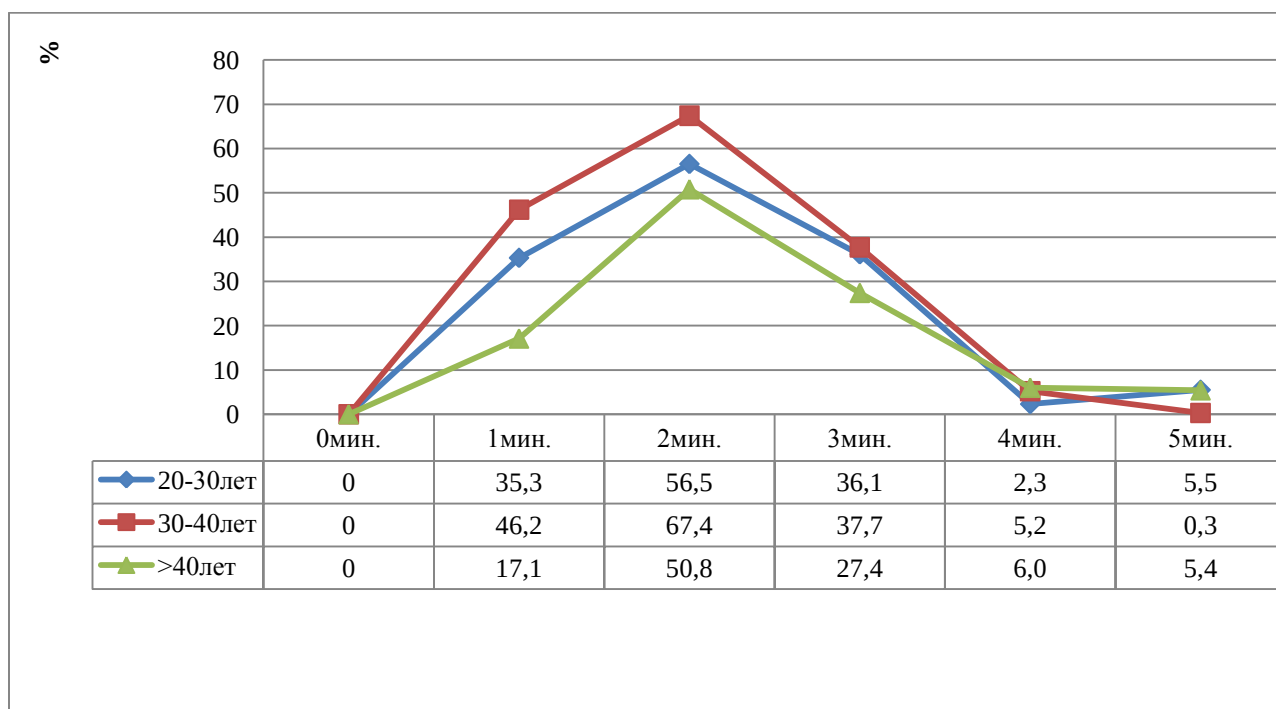


Рисунок 5. Относительное изменение линейной скорости кровотока (ТАМХ), выраженное в процентах, в средней мозговой артерии при проведении гиперкапнического нагрузочного теста.

Анализируя полученные тренды (рис. 4 и 5), можно утверждать, что после ингаляции кислорода происходит постепенное снижение скорости кровотока, с

достижением минимума на 2 минуте и последующим восстановлением к 4-5 мин. Противоположная и отличная по силе реакция наблюдалась после ингаляции 4% смеси воздуха с CO_2 - увеличение скорости кровотока начиналось с 1-й минуты исследования и достигало максимума на 2-й минуте. У большинства испытуемых данная реакция сохранялась до 3-х минут с постепенным спадом и восстановлением исходного уровня МК к 4-5 минутам исследования.

Увеличение содержания углекислого газа в плазме крови приводит к раздражению рецепторов синокаротидной зоны и гладкомышечных элементов сосудистой стенки, следствием чего является расширение артерий, что сопровождается общим снижением периферического сопротивления и увеличением скоростных параметров кровотока в крупных интракраниальных артериях. Адекватное возрастание пиковой систолической скорости кровотока по сравнению с исходным уровнем в средней мозговой артерии, по данным S.Kety и C.Smidt составляет в среднем 43-52,5%. Вдыхание 2,5% смеси CO_2 с воздухом не меняет уровень мозгового кровотока, вдыхание 3,5% смеси CO_2 с воздухом приводит к возрастанию мозгового кровотока на 10%, 5% смеси — на 50% и 7% смеси — на 100%. По ряда авторов выявляется экспоненциальная зависимость между величиной возрастания линейной скорости кровотока в средней мозговой артерии и величиной PaCO_2 с коэффициентом 0,0399 мм рт. ст. при нормотензии 90 мм рт. ст. [30, 31, 135, 237].

В работе Hetzel A. с соавт. в 1999г. было продемонстрировано, что при вдыхании 5% смеси CO_2 с воздухом изменяются не только параметры кровотока в средней мозговой артерии, но и уровень артериального давления. Исследовали 81 здорового добровольца в возрасте от 19 до 74 лет, которым проводились мультимодальный мониторинг АД, ЧСС, PaCO_2 и изменений доплеровского сдвига частот в левой СМА методом транскраниальной доплерографии. Выявлено параллельное возрастание PaCO_2 и доплеровского сдвига частот в СМА — 3,6-1,6% на 1 мм рт. ст. Уровень системного АД существенно возрастал через 60 секунд гиперкапнии, в среднем на 0,50-0,55 мм на 1 мм рт. ст. Менее

выраженным было влияние уровня системного артериального давления на величину доплеровского сдвига частот [133].

Гипокапния (гипероксия) в противоположность гиперкапнии вызывает сужение артериол и соответствующие изменения кровотока в крупных артериальных сосудах.

По нашему мнению, исследование реактивности мозговых сосудов необходимо проводить при использовании как гиперкапнической, так и гипокапнической (либо гипероксической) нагрузок и, обязательно, исходно в условиях нормокапнии. Предлагаемый нами подход к оценке ЦВР позволяет оценить пределы изменения кровотока по мозговым сосудам (резервный и ауторегуляторный диапазоны) и определить в диапазоне место, соответствующее кровотоку у конкретного больного, то есть оценить, как вазоконстрикторные, так и вазодилататорные возможности системы МК данного пациента.

3.3 Определение рационального комплекса параметров ЦВР и количественных характеристик силы, скорости и процессов восстановления ауторегуляторных реакций у здоровых добровольцев. Комплексная методика и протокол оценки состояния цереброваскулярной реактивности

В настоящее время для оценки цереброваскулярного резерва предлагаются различные коэффициенты или 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.

3.3.1 Определение рационального комплекса параметров ЦВР. Для определения рационального комплекса параметров ЦВР были поставлены следующие задачи:

- комплекс должен быть оптимальным, информативным и легко вычисляемым;
- 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);
- комплекс должен быть не сложным для понимания и применения в практическом здравоохранении, что особенно важно в экстренных ситуациях у постели больного или в операционной.

После оценки и анализа результатов функциональных нагрузочных проб, проведенных у ЗД (ТКДГ СМА), представленных в предыдущем фрагменте нашего исследования, была разработана комплексная методика оценки ЦВР, а именно, двух ее составляющих: цереброваскулярного резерва и ауторегуляторной способности артерий, рассчитаны коэффициенты и индексы.

В комплекс параметров для оценки ЦВР нами были включены:

Показатели резерва МК:

- Параметры, характеризующие силу ответной реакции артерии:
 - коэффициент изменения скорости кровотока (КИС):

$$\text{абсолютный КИС}_{\text{абс.}} = V_2 / V_0, \quad (1)$$

$$\text{или относительный КИС}_{\text{отн.}} = (V_2 - V_0) / V_0 * 100\% \quad (2),$$
 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:

$$\text{КИ RI}_{\text{отн.}} = (RI_2 - RI_0) / RI_0 * 100\% \quad (3),$$
 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:

$$\text{ТСИ ЛСК} = (V_2 - V_0) / T \quad (4),$$

где V_0 – исходная ЛСК в СМА (см/с),

V_2 – ЛСК через 2 минуты ингаляции (см/мин),

T – время ингаляции (мин).

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

Показатели ауторегуляции МК:

- Параметры, характеризующие восстановительную реакцию артерии (фаза ауторегуляции):

- индекс восстановления (ИВ) ЛСК:

$$\text{ИВ ЛСК} = V_0 / V_4 \quad (5),$$

где V_0 – исходная ЛСК в СМА (см/с),

V_4 – ЛСК через 4 минуты от начала исследования (см/с);

- скорость восстановления ЛСК:

$$\text{СВ ЛСК} = |(V_2 - V_4)| / T_v \quad (6),$$

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).

Впервые был предложен, обоснован и рассчитан новый коэффициент - нормализованный к АД ответ резерва (НОР), который позволяет учитывать реакцию системного кровотока на пике тестовой нагрузки. В предшествующем разделе нашей работы было установлено, что изменения АД у ЗД во время проведения функциональных нагрузочных тестов не достигали достоверных различий, что возможно при применении малых концентраций CO_2 [221, 222]. Однако в литературе приводятся данные о том [30, 48], что при проведении ТГДС с нагрузочными тестами у пациентов с дискредитированной сердечно-сосудистой системой были выявлены колебания АД, особенно во время гиперкапнического

теста [74]. Изменения системного АД, безусловно, оказывают значительное влияние на МК [26], что требует введения поправочного коэффициента для учета изменений уровня АД во время тестовой нагрузки.

Поправочный коэффициент, учитывающий влияние изменения системного АД на резерв МК:

- нормализованный к АД ответ резерва (НОР):

$$\text{НОР} = (V_2 - V_0) / (V_0 * (\text{САД}_2 - \text{САД}_0)) \quad (7),$$

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.).

Мы считаем принципиально важным отметить два обстоятельства:

- 1) - предлагаемая нами комплексная методика оценки цереброваскулярной реактивности носит 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 цереброваскулярной реактивности с использованием любого вида нагрузочных тестов – физических, химических, включая медикаментозные, и психофизиологических стимулов.

3.3.2 Комплексная методика оценки состояния цереброваскулярной реактивности. Разработанная нами комплексная методика оценки ЦВР с использованием физиологических нагрузочных тестов: гипероксического и щадящего гиперкапнического ($\text{FiCO}_2 4\%$), включает следующие этапы:

1 этап – подготовка оборудования и определение исходных показателей.

Подготовка к работе и тестирование оборудования для проведения оценки ЦВР проводится в соответствии с инструкцией по эксплуатации. На лицо пациента, лежащего на спине, накладывают стерильную лицевую маску и, в течение 2 минут с помощью волюметра, измеряют показатели внешнего дыхания

– ДО, МВЛ и ЧД. Одновременно с этим, при помощи регистрирующего устройства 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. При этом парциальное содержание кислорода во вдыхаемой смеси составляет 100%. Регистрирующим устройством фиксируют изменение показателей мозгового кровотока в СМА в течение 2 мин. Методом пульсоксиметрии контролируют насыщение крови кислородом ($\text{SpO}_2 = 99-100\%$). После прекращения подачи O_2 и перевода пациента на дыхание атмосферным воздухом, определяют время возврата показателей мозгового кровотока к исходным значениям. Время проведения гипероксического нагрузочного теста составляет 4-5 минут.

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 мозгового кровотока 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 . Общее время одностороннего тестирования составляет 12 (8-16) минут.

3 этап. Обработка и анализ информации, оформление заключения.

Подробное описание способов оценки цереброваскулярной реактивности и ауторегуляции мозгового кровотока (Патенты на изобретения РФ №№ 2351281 и 2351282) представлено в приложении 5. По результатам нагрузочных тестов оценивают реактивность и ауторегуляцию мозгового кровотока, рассчитывают коэффициенты и индексы для каждого нагрузочного теста: КИСабс. O_2 или

КИСотн. O_2 , КИ RЮтн. O_2 , ТСИ ЛСК O_2 , ИВ ЛСК O_2 , СВ ЛСК O_2 , НОР O_2 и соответственно КИСабс. CO_2 или КИСотн. CO_2 , КИ RЮтн. CO_2 , ТСИ ЛСК CO_2 , ИВ ЛСК CO_2 , СВ ЛСК CO_2 , НОР CO_2 . В процессе проведения исследования ЦВР заполняется разработанный нами «Протокол оценки цереброваскулярной реактивности при гипероксии и гиперкапнии», представленный в приложении 1. Учитывая универсальность протокола оценки цереброваскулярной реактивности, ЦВР может оцениваться в любой артерии бассейна головного мозга. В нашем исследовании была проведена оценка кровотока в СМА.

3.3.3 Критерии и диапазон нормальных значений цереброваскулярной реактивности. Критерии и диапазон нормальных значений, предлагаемые для оценки цереброваскулярной реактивности, были определены на основании интерпретации результатов применения разработанной комплексной методики у здоровых добровольцев трех возрастных групп: 20-30 лет, 30-40, и старше 40 лет. Были определены пороговые значения показателей кровотока в СМА, обеспечивающие нормальное состояние цереброваскулярной реактивности.

В условиях гипероксии не было выявлено значимых различий параметров ЦВР между группами в изучаемых возрастных диапазонах. Отмечается лишь некоторое ускорение фазы резерва и ауторегуляции в возрасте 30-40 лет, которое не достигало статистической значимости (табл. 4). Полученные нами данные согласуются с исследованиями других авторов [113]. Данные некоторых исследований [25] можно соотносить с нашими результатами достаточно условно, так как эти результаты отражают значения, которые были получены при проведении пробы с форсированным дыханием (гипервентиляцией), которое приводит не только к повышению оксигенации крови (PaO_2) – гипероксии, но и к выраженному снижению $PaCO_2$ – гипокапнии, что не позволяет считать возникающие изменения ЦВР результатом гипероксического теста. Данные полученные нами при проведении щадящего гиперкапнического нагрузочного теста ($FiCO_2 4\%$) (табл. 5) однонаправлено соотносятся с результатами, полученными при использовании аналогичных проб (ингаляции CO_2 в 5%

концентрации) [30], а так же с другими исследованиями, в которых состояние гиперкапнии достигалось неингаляционными способами [23, 26, 30, 276].

Таблица 4. Пороговые значения показателей цереброваскулярной реактивности при проведении функционального гипероксического нагрузочного теста у здоровых добровольцев

Показатели	1 группа (20 - 30 лет)	2 группа (30 - 40 лет)	3 группа (>40 лет)
КИСабс.	0,81±0,15	0,80±0,14	0,81±0,17
КИСотн., %	-19,5±4,6	-20,4±3,5	-19,9±5,2
КИ R _{Ютн.} , %	-4,9±1,1	-5,4,1±1,2	-4,2,4±1,7
ТСИ ЛСК, см/с за 1 минуту	8,81±1,31	10,10±1,80	8,54±1,99
ИВ ЛСК	1,05±0,10	1,13±0,13	1,07±0,10
СВ ЛСК, см/с за 1 минуту	3,43±0,85	2,61±0,37	2,69±0,37
НОР, ед.	1,12±0,28	1,33±0,30	0,95±0,26

Примечания:

1. ЛСК – линейная скорость кровотока, КИСабс. - коэффициент изменения скорости абсолютный, КИСотн. - коэффициент изменения скорости относительный, КИ R_{Ютн.} – коэффициент изменения резистивного индекса относительный, ТСИ - тестовая скорость изменения, ИВ - индекс восстановления, СВ - скорость восстановления, НОР - нормализованный к АД ответ резерва;
2. данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение и минимум-максимум значений.

Таблица 5. Пороговые значения показателей цереброваскулярной реактивности при проведении функционального гиперкапнического нагрузочного теста у здоровых добровольцев

Показатели	1 группа (20 - 30 лет)	2 группа (30 - 40 лет)	3 группа (>40 лет)
КИСабс.	1,50±0,21	1,67±0,26	1,46±0,17 [^]
КИСотн., %	56,47±6,4	67,37±5,28	50,8±7,21& [^]
КИ RIотн	11,21±2,03	14,27±3,26	10,01±3,92& [^]
ТСИ ЛСК, см/с за 1 мин	23,04±6,25	22,91±5,61	13,23±3,64& [^]
ИБ ЛСК	0,92±0,17	0,98±0,08	0,96±0,09
СВ ЛСК, см/с за 1 мин	21,1±4,86	22,06±4,03	11,64±3,99& [^]
НОР, ед.	6,19±1,30	7,12±1,63	4,85±1,35 [^]

Примечания:

1. ЛСК – линейная скорость кровотока, КИСабс. - коэффициент изменения скорости абсолютный, КИСотн. - коэффициент изменения скорости относительный, КИ RIотн. – коэффициент изменения резистивного индекса относительный, ТСИ - тестовая скорость изменения, ИБ - индекс восстановления, СВ - скорость восстановления, НОР - нормализованный к АД ответ резерва;
2. данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение и минимум-максимум значений;
3. & отмечены статистически значимые различия - $p < 0,05$ при парном сравнении 1 и 3 групп,

[^] отмечены статистически значимые различия - $p < 0,05$ при парном сравнении 2 и 3 групп.

Кроме того, были выявлены статистически значимые различия величины показателей в группе ЗД старше 40 лет - значимо ниже были значения фазы резерва - КИСабс. и, соответственно, КИСотн. с замедлением скорости ответа артерии на нагрузочный тест и снижением вазодилататорной реакции (КИ RIотн.) и индекса, характеризующего процессы ауторегуляции (СВ ЛСК). Максимальные значения индекса НОР были зафиксированы в группе ЗД 30-40 лет, главным образом, за счет незначительной разницы уровней АД на этапах проведения теста. Результаты в таком комплексе параметров ЦВР и для данных возрастных групп были получены впервые. Рядом авторов было установлено, что дополнительными факторами, усугубляющими нарушение сосудистой реактивности головного мозга, является возраст старше 60-ти лет. Однако, существуют работы, в которых не выявляется возрастной зависимости состояния цереброваскулярной реактивности ни в группе здоровых лиц, ни у пациентов даже со стенооокклюзирующими поражениями в бассейне сонных артерий [82, 371, 119]. Вопрос требует дальнейшего активного изучения.

3.4 Гендерные особенности ауторегуляторных реакций артерий головного мозга и цереброваскулярного резерва

Для изучения гендерных особенностей ауторегуляторных реакций артерий головного мозга и цереброваскулярного резерва ЗД были разделены на 2 группы. В исследование были включены 21 мужчина (47,7%) и 23 женщины (52,3%), группы не различались по возрасту - $32,7 \pm 10,2$ лет в 1 группе и $31,9 \pm 12,6$ лет во второй $p=0,38$.

При проведении сравнительного анализа значимые различия величины показателей ЦВР получены при проведении пробы с гиперкапнией (табл. 6). Обращает на себя внимание высокая вариабельность показателей ЦВР у женщин. Значения стандартных отклонений у них существенно выше. На первом этапе исследования, мы обратили внимание, что в период менореи у молодых женщин реакции кровотока значимо отличались от значений у мужчин и женщин вне

менореи. В связи с чем, женщинам было предложено пройти тестирование в другое время. При повторном исследовании ЦВР были получены результаты, соотносимые с результатами исследований мужчин и у женщин вне менореи. На основании полученных данных, при проведении последующих исследований пациенток, мы учитывали фазу менструального цикла.

Таблица 6. 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

Примечания:

1. ЛСК – линейная скорость кровотока, КИСабс. - коэффициент изменения скорости абсолютный, КИСотн. - коэффициент изменения скорости относительный, КИ RЮтн. – коэффициент изменения резистивного индекса относительный, ТСИ - тестовая скорость изменения, ИВ - индекс восстановления, СВ - скорость восстановления, НОР - нормализованный к АД ответ резерва;
2. данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение;
3. отмечены статистически значимые различия: * p<0,05.

В целом, при определении гендерных различий ЦВР, более высокие значения резерва (КИС, КИ RЮтн., ТСИ ЛСК) были отмечены у мужчин.

Женский пол характеризовался более высокими значениями цереброваскулярной реактивности на фоне первой минуты гипероксической пробы: пиковая скорость кровотока снижались до 10,9% по сравнению с мужчинами – 6,6%. При проведении теста с гиперкапнией у женщин были получены следующие результаты – максимальная способность артерий к дилатации была определена в группе 30 – 40 лет - КИ R_{10тн.} = -16,4±4,1 и -19,8±2,1 (p=0,04), с последующим значительным снижением в группе старше 40 лет. Кроме того, у женщин старше 40 лет, отмечалось снижение функции постгипероксического восстановления (ИВ ЛСК – 0,88±0,15 и 1,02±0,18 p=0,051). Полученная асимметрия величин изменения скорости кровотока, связанная с полом была статистически значимой (p=0,04). По мнению ряда исследователей [335], величина цереброваскулярной реактивности, изученная при применении различных функциональных нагрузочных стимулов, зависит от пола и возраста пациентов, например, данные Karnik R. и соавт. [336], где цереброваскулярную реактивность исследовали методом транскраниальной доплерографии после внутривенного введения ацетазоламида в дозе 14,3 мг/кг 36 здоровым лицам, так же демонстрировали значимые различия реактивности по половому признаку. Снижение показателей функционального сосудистого резерва при изменении концентрации половых гормонов отмечаются в экспериментальных [149] и по данным клинических исследований, что, по мнению Гераскиной Л.А. 2008г [12], обусловлено изменениями гормонального профиля женщин, который оказывает влияние на вазогенный тонус. В этом же исследовании приводятся данные о сопряжении изменений сосудистого резерва с АГ, что может быть объяснено ослаблением механизмов адекватной регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая, по мнению Куликова В.П. и соавт., играет одну из ведущих ролей в обеспечении ЦВР [26].

Заключение. Суммируя все сказанное выше, в данном фрагменте исследования были представлены новое оригинальное устройство и методы оценки цереброваскулярной реактивности. В отличие от выполненных ранее исследований, разработанные нами прибор и методы имеют целый ряд

преимуществ, а именно: имитируют естественные возмущения реакций головного мозга 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 (капнографа, газовых анализаторов, контрастных веществ); предоставляют возможность изучения цереброваскулярного резерва и процессов ауторегуляции МК при активном и пассивном участии пациента, в том числе, в бессознательном состоянии, во время оперативного вмешательства под наркозом; 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.

Была разработана комплексная универсальная система расчетов для двух противоположных реакций артерий, которая потенциально может быть использована для любого сосуда. Кроме того, предложены расчетные показатели двух фаз кровотока, которые всесторонне характеризуют процессы ЦВР: фазы резерва - развития реакции при нагрузочном тесте и фазы ауторегуляции - в период восстановления, которые характеризуют не только силу ответной реакции, но и скорость её развития и восстановления в магистральных артериях, отражают вазодилататорную или констрикторную способность периферических артерий ГМ. Предлагаемый новый показатель – НОР позволяет учитывать реакцию системного кровотока, что важно при проведении теста с использованием ингаляции CO_2 . Впервые была разработана комплексная методика и протокол оценки цереброваскулярного резерва. Были определены нормальные значения

комплекса предлагаемых показателей, проведена их повозрастная оценка и исследованы гендерные особенности ЦВР.

Оригинальный прибор и методы оценки цереброваскулярного резерва 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 апное; определения функциональной доминантности полушарий головного мозга; изучения нейropsychических реакций головного мозга и возможностей их коррекции в условиях гипер- и гипоксии.

Таким образом, потенциальные возможности практического применения разработанных методов оценки цереброваскулярного резерва 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.

Глава 4. Цереброваскулярная реактивность у пациентов с артериальной гипертензией (результаты исследований, обсуждение и заключение)

Целью данного фрагмента нашего исследования было определение состояния ЦВР при проведении нагрузочных тестов и разработка классификации цереброваскулярной реактивности у пациентов с артериальной гипертензией; изучение вариантов нарушений ЦВР в различных группах пациентов с АГ: АГ продолжительностью заболевания менее 5 лет; более 5 лет; при сочетании АГ с СОАГС и в группе пациентов с РАГ.

Исследование было выполнено в 3 этапа:

1 этап – Комплексная оценка состояния ЦВР у пациентов с артериальной гипертензией;

2 этап – Разработка классификации цереброваскулярной реактивности у пациентов с артериальной гипертензией;

3 этап – Изучение особенностей цереброваскулярной реактивности у пациентов с АГ продолжительностью менее и более 5 лет, сочетании АГ с СОАГС и пациентов с РАГ.

4.1 Комплексная оценка состояния цереброваскулярного резерва у пациентов с артериальной гипертензией

В данный анализ были включены пациенты с АГ и ЗД. Критерии включения в исследование и исключения представлены в главе 2. Симптомокомплекс жалоб пациентов с АГ включал и отражал дисфункцию структур головного мозга в начальный период его гемодинамической недостаточности, которые, по классификации сосудистых поражений головного и спинного мозга, соответствовали диагнозу – «начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга» [12, 16]. Мы предполагали наличие недостаточности кровоснабжения ГМ, если у больного, наряду с признаками общего сосудистого заболевания (АГ, атеросклероз), имелись жалобы на головную боль,

головокружение, шум в голове, нарушение памяти, снижение работоспособности. Основанием для диагноза были сочетания более двух перечисленных жалоб, которые отмечались не менее одного раза в неделю на протяжении не менее трех последних месяцев. Наиболее распространенными жалобами были: головная боль, быстрая утомляемость, головокружение, снижение памяти, шум в голове, которые ухудшали работоспособность и качество жизни. Признаки цефалгии встречались у 84,7% пациентов с АГ. 62% пациентов имели избыточный вес, 61% - нарушения липидного спектра, но без значимого ($< 50\%$) атеросклероза крупных артерий и без признаков нарушения углеводного обмена. Все пациенты имели устойчивое повышение АД по данным его офисного контроля и суточного мониторирования. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 7.

В качестве контрольной группы в исследование была включена группа ЗД. При исследовании АД у ЗД были получены следующие данные: среднесуточное АД – $121,2 \pm 7,7 / 72,2 \pm 6,4$ мм рт. ст.; среднедневное АД $130,6 \pm 6,2 / 74,2 \pm 9,4$ мм рт. ст. При офисных измерениях АД в условиях клиники его значения составили $124/76$ мм рт. ст., 95% ДИ $119-136$ мм рт. ст. и $69-84$ мм рт. ст., соответственно.

При сравнительном исследовании у пациентов с АГ не было выявлено статистически значимых различий показателей объемной скорости кровотока (табл. 8) в экстракраниальных артериях в сравнении с контрольной группой ЗД.

При исследовании параметров ЦВР, в соответствии с представленной в предыдущем разделе нашей работы, комплексной методикой оценки цереброваскулярного резерва у пациентов с АГ были выявлены значимые изменения коэффициентов и индексов по сравнению с контрольной группой (табл. 9). Данные изменения свидетельствуют о снижении силы и скорости реакций в обеих фазах, характеризующих ЦВР – как в фазе резерва (изменения МК на предъявляемый тест), так и в фазе ауторегуляции (периоде восстановления). Также было установлено снижение вазодилататорного ответа при гиперкапнии в виде статистически значимого снижения КИ резистивного индекса.

Таблица 7. 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

Примечания:

1. САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД,
2. отмечены статистически значимые различия: * p<0,05.

Таблица 8. Объемная скорость кровотока в экстракраниальных артериях в группах здоровых добровольцев и пациентов с артериальной гипертензией

Артерии	Локализация	Объемная скорость кровотока, мл/мин		p
		Группа ЗД	Группа АГ	
Общая сонная артерия	справа	322,6±84,6	310,8±92,6	0,42
	слева	343,1±67,2	346,4±98,1	0,71
Внутренняя сонная артерия	справа	186,6±57,4	184,8±68,6	0,51
	слева	178,6±75,9	184,1±86,4	0,59
Позвоночная артерия	справа	214,4±66,4	212,7±55,9	0,62
	слева	212,7±75,3	224,3±68,9	0,54

Таблица 9. Сравнение параметров цереброваскулярной реактивности при проведении функциональных нагрузочных тестов у здоровых добровольцев и пациентов с артериальной гипертензией

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*

Примечания:

1. O₂ – гипероксический тест, CO₂ – гиперкапнический тест;
2. ЛСК – линейная скорость кровотока, КИСабс. - коэффициент изменения скорости абсолютный, КИСотн. - коэффициент изменения скорости относительный, КИ RIотн. – коэффициент изменения резистивного индекса

относительный, ТСИ - тестовая скорость изменения, ИВ - индекс восстановления, СВ - скорость восстановления, НОР - нормализованный к АД ответ резерва;

3. данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение и минимум-максимум значений;

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

Подтверждением информативности и преимуществ разработанной комплексной методики оценки цереброваскулярного резерва служат клинические примеры.

Пример 1. Добровольец Р., 44г, проходил обследование в клиниках НИИ кардиологии г.Томска. Неврологических жалоб не предъявлял. При исследовании мозгового кровотока по общепринятой методике – методом транскраниальной доплерографии средней мозговой артерий - были получены следующие результаты: максимальная (пиковая) систолическая скорость кровотока 107,1 см/с, конечная диастолическая скорость кровотока 54,0 см/с, средняя скорость кровотока за сердечный цикл 71,7 см/с, что соответствовало норме, но не позволяло судить о состоянии компенсаторно-приспособительных механизмов (цереброваскулярной реактивности), которые адаптируют сопротивление мозговых сосудов к меняющемуся перфузионному давлению, химизму крови и повышенной активности мозга, обеспечивая функциональную устойчивость системы мозгового кровообращения.

При исследовании цереброваскулярной реактивности в соответствии с разработанной комплексной методикой оценки ЦВР были получены следующие результаты. Гипероксическая реакция: КИСабс. $O_2 = 0,80$, КИСотн. $O_2 = -18\%$, ТСИ ЛСК $O_2 = 5,1$ см/с за 1 мин, ИВ ЛСК $O_2 = 1,1$, СВ ЛСК $O_2 = 2,9$ см/с за 1 мин, НОР $O_2 = 0,84$. ед. Гиперкапническая реакция: КИСабс. $CO_2 = 1,35$, КИСотн. $CO_2 = 36\%$, индекс ТСИ ЛСК $CO_2 = 5,1$ см/с за 1 мин, ИВ ЛСК $CO_2 = 0,98$, СВ ЛСК $CO_2 = 12,49$ см/с за 1 мин НОР $CO_2 = 6,17$ ед. Полученные данные соответствовали показателям цереброваскулярной реактивности группы ЗД старше 40 лет.

Пример 2. Пациент Л., 49 лет, проходил клиническое обследование в клиниках НИИ кардиологии г.Томска. Неврологических жалоб не предъявлял. При транскраниальной доплерографии средней мозговой артерии были получены следующие результаты: максимальная (пиковая) систолическая скорость кровотока 104,0 см./с, конечная диастолическая скорость кровотока 32,3 см./с, средняя скорость кровотока за сердечный цикл 56,2 см./с, что соответствовало норме. Компьютерная томография головного мозга не выявила органических изменений.

С целью оценки цереброваскулярной реактивности было проведено исследование в соответствии с разработанной комплексной методикой оценки ЦВР, а именно: регистрация изменения линейной скорости кровотока на фоне нагрузочных тестов и расчет коэффициентов и индексов. Были получены следующие результаты: гипероксический тест: КИСабс. $O_2 = 0,96$, КИСотн. $O_2 = -3,0 \%$, ТСИ ЛСК $O_2 = 4,1$ см/с за 1 мин, ИВ ЛСК $O_2 = 0,76$, СВ ЛСК $O_2 = 1,02$ см/с за 1 мин, НОР $O_2 = 2,24$ ед.; гиперкапнический тест: КИСабс. $CO_2 = 1,12$, КИСотн. $CO_2 = 12\%$, индекс ТСИ ЛСК $CO_2 = 5,1$ см/с за 1 мин, ИВ ЛСК $CO_2 = 0,98$, СВ ЛСК $CO_2 = 12,49$ см/с за 1 мин НОР $CO_2 = 1,24$ ед. Полученные данные свидетельствовали о снижении цереброваскулярной реактивности.

Таким образом, полученные, с помощью разработанной методики, данные позволили на ранней, доклинической стадии, выявить уязвимость циркуляторно-метаболического обеспечения деятельности головного мозга при повышенной нагрузке, что дало возможность дать пациенту практические рекомендации для уменьшения риска развития нарушения мозгового кровообращения, а именно: исключить работу в экстремальных условиях (высокогорье, подводные работы); избегать нахождения в помещениях с высокой загазованностью и повышенным содержанием CO_2 ; проводить нормализацию АД под контролем параметров ЦВР; регулярно проходить обследование у кардиолога и невролога.

4.2 Классификация цереброваскулярной реактивности у пациентов с артериальной гипертензией

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 данные параметры, на примере коэффициента относительного изменения скорости кровотока при гипероксии, на рисунках 6-8 приведены иллюстрации этапной оценки общей выборки пациентов и каждой из совокупностей в генеральной выборке. На рисунке 6 приведены гистограммы значений КИСотн. при гипероксии, которые детально характеризуют выборку здоровых добровольцев, где 90-й перцентиль, равный -19,8% (округлен до целого значения для удобства использования нормального значения на практике до -20%) принят был за крайнюю точку нормального значения КИСотн. при гипероксии.

На рисунке 7 представлены графики распределения выборки пациентов с АГ на группы по значению КИСотн. при гипероксии, демонстрирующие достоверное разделение выборки на 3 различные совокупности.

При рассмотрении, представленных на графиках характеристик каждой из совокупностей, очевидно, что по относительному изменению скорости кровотока (силе реакции ответа на предъявляемую нагрузку) пациенты распределялись на 3 группы: группа с нормальной реакцией (группа 3), соответствующая по значениям показателям КИСотн. $ЗД \leq -20\%$ ($p=0,13$ при сравнении с группой ЗД); группа со снижением ответной реакции (группа 1) - КИСотн. более -20% ($p=0,00$ при сравнении со ЗД) и группа с «извращенной» реакцией - отсутствием изменения или повышением ЛСК при гиперкапнии, где значения КИСотн. были близки к 0 ($p=0,00$ при сравнении с группой ЗД).

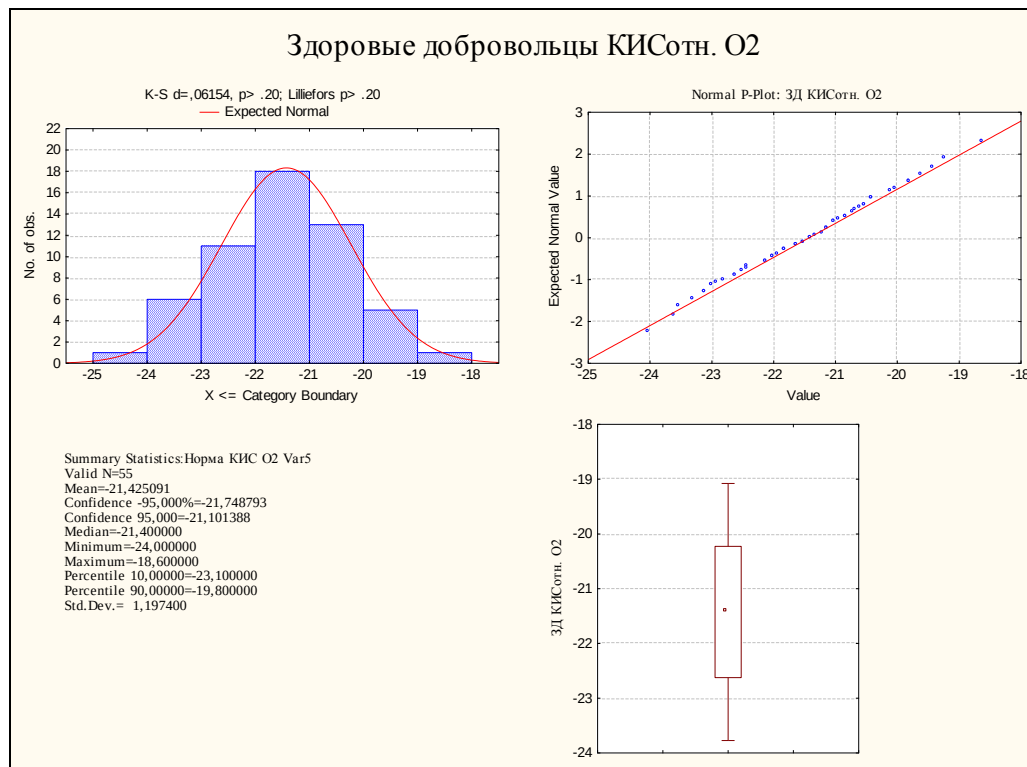


Рисунок 6. Распределение значений относительного изменения скорости кровотока по средней мозговой артерии при гипероксии у здоровых добровольцев.

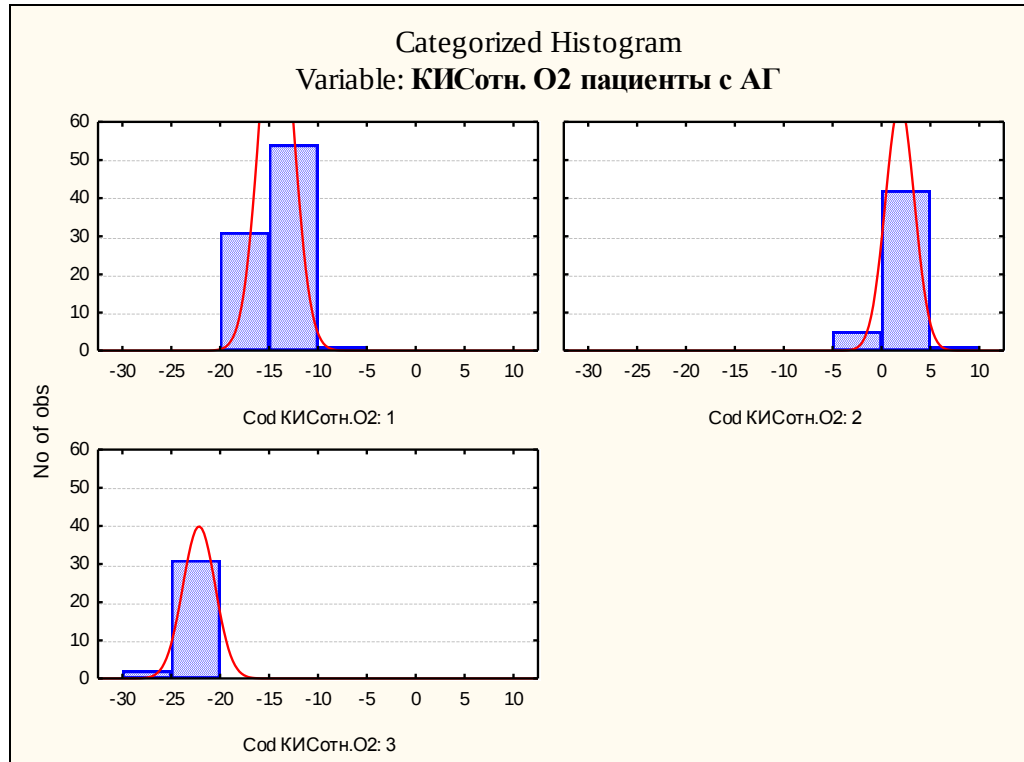


Рисунок 7. Распределение выборки пациентов с артериальной гипертензией на группы по значению КИСотн. при гипероксии.

На следующем этапе статистического анализа был проведен дисперсионный анализ между тремя группами (рис. 8), продемонстрировавший статистически значимые различия между тремя группами $p = 0,00$.

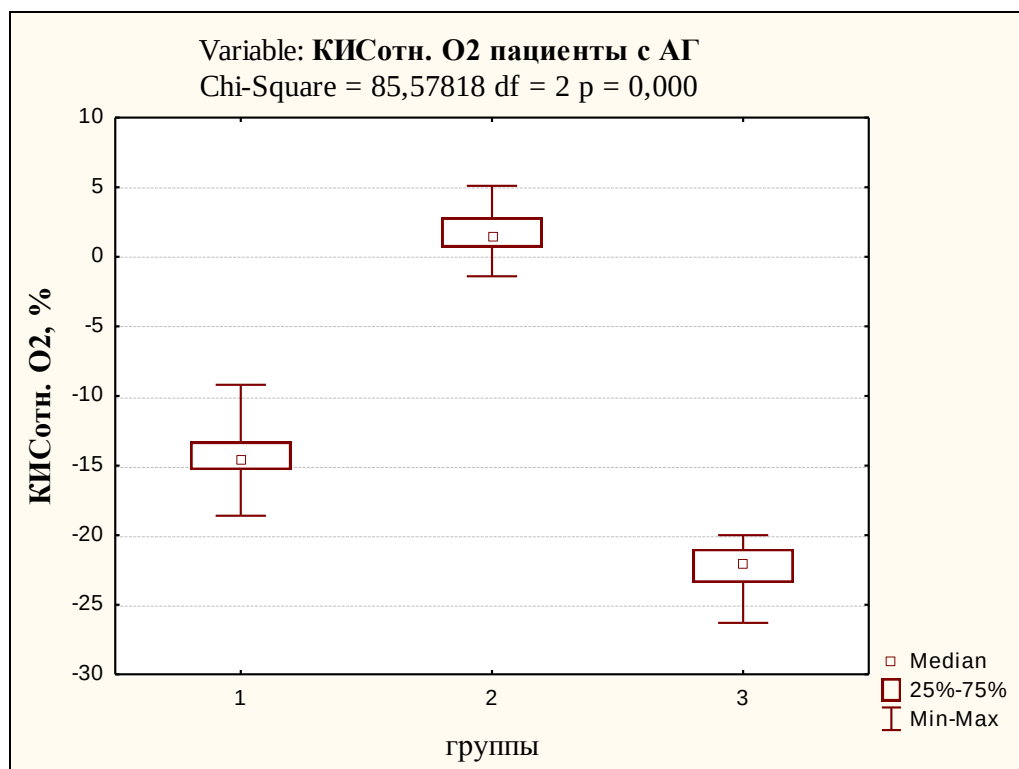


Рисунок 8. Результаты дисперсионного анализа групп со сниженной (1), «извращенной» (2) и нормальной (3) реакциями артерий головного мозга при гипероксии у пациентов с артериальной гипертензией.

Аналогично был проведен статистический анализ всех значений параметров ЦВР полученных в исследовании. Были выявлены достоверные различия показателей цереброваскулярной реактивности, что позволило разработать и предложить классификацию вариантов цереброваскулярной реактивности у пациентов с артериальной гипертензией.

А) Варианты цереброваскулярной реактивности у пациентов с артериальной гипертензией при проведении гипероксического теста:

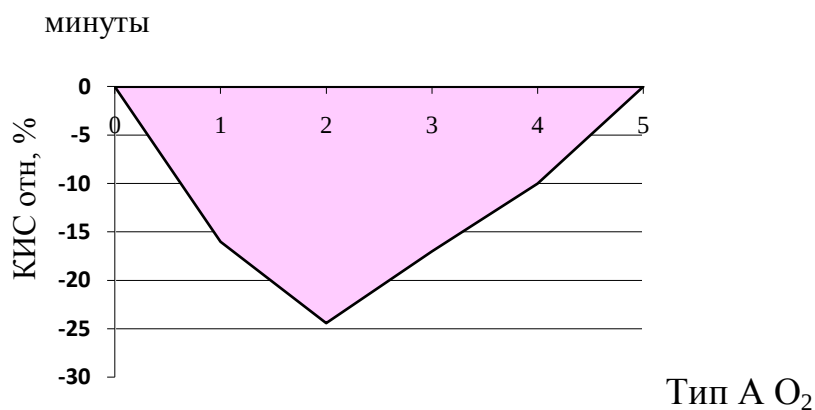
1) Фаза резерва:

- *по силе реакции* (абсолютному или относительному изменению скорости кровотока) (рис. 9):
 тип А – нормальная реакция ($\text{КИСотн.} \leq -20\%$),
 тип В – снижение ответной реакции ($-20\% < \text{КИСотн.} < 0\%$),
 тип С – «извращенная» реакция - отсутствие изменения или повышение ЛСК ($\text{КИСотн.} \geq 0\%$);
- *по скорости реакции:*
 - нормальная реакция ($\text{ТСИ ЛСК} \leq -0,12$),
 - замедленная реакция ($\text{ТСИ ЛСК} > -0,12$);
- 2) Фаза ауторегуляции:
- *по периоду восстановления:*
 - нормальное восстановление ($\text{ИВ ЛСК} \geq 1,0$),
 - замедленное восстановление ($\text{ИВ ЛСК} < 1,0$).

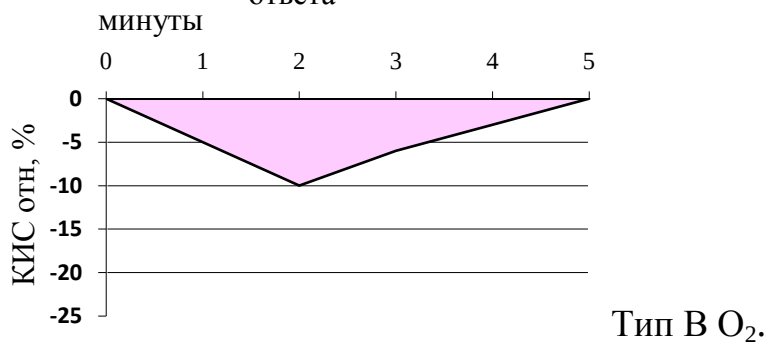
Б) Варианты цереброваскулярной реактивности у пациентов с артериальной гипертензией при проведении гиперкапнического нагрузочного теста:

- 1) Фазы резерва:
- *по силе реакции* (абсолютному или относительному изменению скорости кровотока) (рис. 10):
 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 ($0,25 \leq \text{ТСИ ЛСК} \leq 0,40$),
 - замедленная реакция ($\text{ТСИ ЛСК} < 0,25$),
 - ускоренная реакция ($\text{ТСИ ЛСК} > 0,40$);
 - 2) Фазы ауторегуляции:
 - *по периоду восстановления:*
 - нормальное восстановление ($\text{ИВ ЛСК} \geq 1,0$),
 - замедленное восстановление ($\text{ИВ ЛСК} < 1,0$).

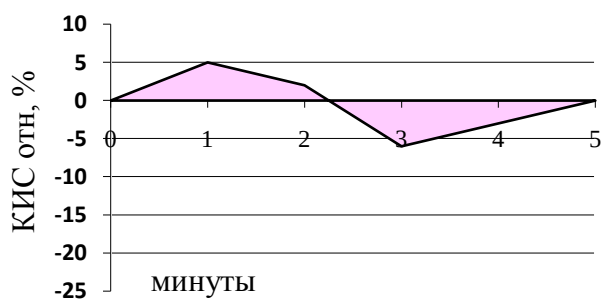
Гипероксический тест у пациентов с
АГ, нормальный тип



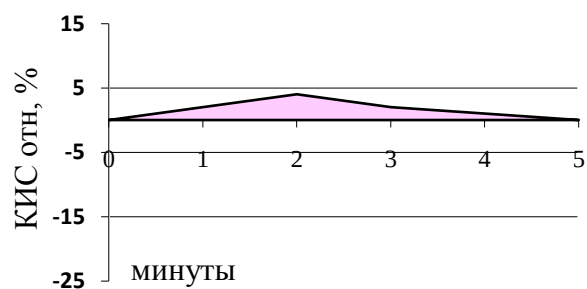
Гипероксический тест у
пациентов с АГ, тип снижение
ответа



Гипероксический тест у пациентов
с АГ, тип "извращенная реакция I"



Гипероксический тест у
пациентов с АГ, тип
"извращенная реакция II"



Тип С O₂.

Рисунок 9. Типы (варианты) ответов мозгового кровотока по относительному изменению ЛСК при проведении гипероксического теста у здоровых добровольцев и пациентов с ЭАГ.

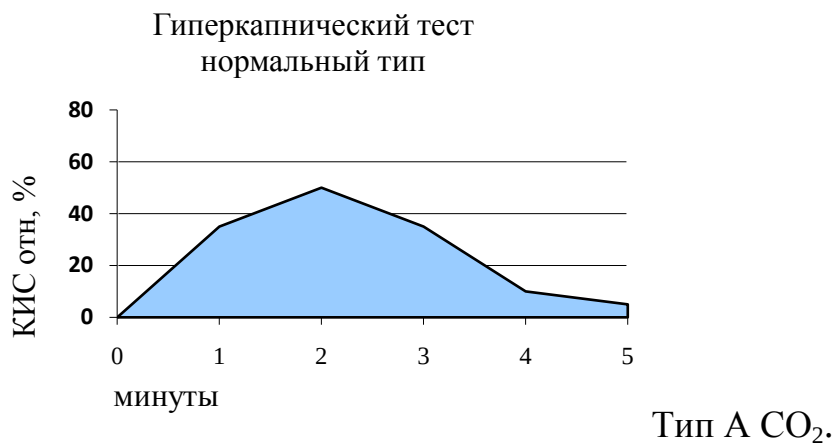


Рисунок 10. Типы (варианты) ответов мозгового кровотока по относительному изменению ЛСК при проведении гиперкапнического теста у здоровых добровольцев и пациентов с АГ.

Ниже мы приводим клинический пример обследования пациента с заключением по форме классификации.

Пример: Пациент Ф. 48 лет, продолжительность АГ более 6 лет, АД по данным самоконтроля за последние 2 месяца (дневник контроля АД) 162-174/92-104 мм рт. ст., офисное АД 176/101 мм рт. ст. антигипертензивное лечение не принимает. Профессия связана с подводными работами, занимается дайвингом. Во время последнего погружения на несколько секунд потерял сознание. После погружения было проверено снаряжение для дайвинга - технически исправно. Данные исследования ЦВР: КИСотн. $O_2 = -17\%$; ТСИ ЛСК $O_2 = -0,18$; ИВ ЛСК $O_2 = 1,1$. КИСотн. $CO_2 = 32\%$; ТСИ ЛСК $CO_2 = 0,16$; ИВ ЛСК $CO_2 = 0,72$.

Заключение: Цереброваскулярная реактивность нарушена: гипероксический тест - снижены сила (тип Б) и замедлена скорость ответной реакции, параметры фазы восстановления в пределах нормальных значений; гиперкапнический тип – нарушение силы (тип Б) и снижение скорости ответной реакции ответной реакции, с выраженным замедлением фазы восстановления (ауторегуляции). Высокая опасность нарушения адекватного кровоснабжения головного мозга в экстремальных условиях при изменении газового состава вдыхаемого воздуха. Нормализация АД должна проводиться с осторожностью под контролем восстановления параметров ЦВР и наблюдением невролога. Целесообразно проведение гипероксических и гиперкапнических тренировок под контролем ЦВР. Допуск к подводным работам возможен после нормализации АД и параметров ЦВР в режиме замедленного погружения и всплытия. Возможно, требуется индивидуальный подбор газовой смеси в баллоне аквалангиста под контролем параметров ЦВР.

Существующая в настоящее время классификация нарушений резерва МК [27], была предложена в 2002г. для оценки резерва при проведении нагрузочных проб. Данная классификация, как правило, применяется в случаях одностороннего поражения сосудистого русла (гемодинамически значимый атеросклероз, опухоль, травма, инсульт), так как учитывает симметричность реакции, и разделяет пациентов лишь по параметрам абсолютного изменения индекса реактивности. Однако, абсолютный индекс реактивности, равный отношению исходной скорости кровотока к его изменению на высоте нагрузки, весьма

приблизителен, так как не учитывает исходно-измененные значения ЛСК, часто встречающиеся при различной патологии центральной нервной системы и ССС, в том числе при АГ. Кроме того, принципиально важно, что известная классификация не учитывает изменений скорости ответа артерии на предъявляемый тест и не содержит критериев нарушения фазы ауторегуляции.

Разработанная нами классификация цереброваскулярной реактивности у пациентов с артериальной гипертонией восполняет эти пробелы.

4.3 Особенности цереброваскулярной реактивности у пациентов с артериальной гипертензией продолжительностью менее и более 5 лет, сочетании артериальной гипертензии с синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна и пациентов с резистивной артериальной гипертензией

Многообразие выявленных статистически значимых изменений параметров ЦВР, разнообразие видов нарушений в различных группах побудило нас провести сравнительный анализ частоты встречаемости различных видов нарушений между группами с использованием разработанной комплексной методики оценки ЦВР и новой классификации. Пациенты с АГ, включенные в исследование ($n=164$) были разделены на 4 группы: пациенты с продолжительностью заболевания менее 5 лет (гр. АГ < 5 лет $n=36$), средняя продолжительность заболевания 2,4 (1,0; 4,8) года и более 5 лет (гр. АГ > 5 лет $n=64$), продолжительность 6,8 (5,0; 12,9) лет, $p=0,00$; группа пациентов АГ в сочетании с СОАГС (гр. АГ+СОАГС $n=24$), АГ в анамнезе 7,2 (5,4; 12,1) лет и группа пациентов с РАГ (гр. РАГ $n=40$). По возрасту группы пациентов были сопоставимы: $48,6 \pm 5,4$; $49,2 \pm 8,9$; $51,7 \pm 8,9$ и $50,4 \pm 7,9$ лет, соответственно, $p=0,61$.

На рисунке 11 представлены данные сравнительного анализа ЦВР по силе ответных реакций на высоте нагрузочных тестов (фаза резерва) 4-х групп пациентов с синдромом АГ, две из которых различаются по продолжительности заболевания.

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, соответственно, возрастает число

случаев с патологическими типами реакции: не значимо увеличивается число сниженных реакций ($\chi^2=1,68$, $p=0,19$) и высоко значимо - «извращенных» реакций ($\chi^2=72,3$, $p=0,000$). При присоединении к синдрому АГ СОАГС сила ответной реакции так же меняется по сравнению с группой АГ > 5 лет: в 3 раза сокращается число нормальных реакций ($\chi^2=6,44$, $p=0,011$), не значимо увеличивается число случаев сниженных ($\chi^2= 0,20$, $p=0,66$) и «извращенных» реакций ($\chi^2= 1,75$, $p=0,19$). Соотношение типов ЦВР меняется количественно в иную сторону, когда АГ становится резистентной к терапии, по сравнению с группой АГ > 5 лет, где уровень АД достигал целевых значений (< 140/86 мм рт. ст.) при применении моно- или комбинированной терапии (менее 3 групп препаратов), статистически значимо возрастает число встречаемости «извращенного» типа реакции ($\chi^2= 30,50$, $p=0,000$) за счет значимого сокращения числа просто сниженной реакции ($\chi^2= 39,11$, $p=0,000$) и некоторого снижения нормальных реакций ($\chi^2= 1,59$, $p=0,21$).

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 соответственно возрастает число случаев с патологическими типами реакции: значимо увеличивается число сниженных реакций ($\chi^2=13,61$, $p=0,000$) и значимо «извращенных» реакций ($\chi^2=88,10$, $p=0,000$). В группе пациентов с сочетанием АГ и СОАГС сила ответной реакции также меняется по сравнению с группой АГ > 5 лет: еще в более чем в 2 раза сокращается число нормальных реакций ($\chi^2=11,03$, $p=0,001$), не значимо уменьшается число случаев сниженных ($\chi^2=2,43$, $p=0,12$) и высоко значимо - более чем в 5 раз - увеличивается число «извращенных» реакций ($\chi^2= 30,29$ Fisher exact, $p=0,000$). Количественно в иную сторону изменяется соотношение типов ЦВР, когда АГ становится резистентной к терапии, по сравнению с группой АГ > 5 лет, где уровень АД достигал целевых значений: значимо снижается частота нормальных реакций ($\chi^2= 8,64$, $p=0,003$) за счет увеличения числа «извращенного» типа реакции ($\chi^2= 2,61$ Fisher exact, $p=0,083$) и сниженной реакции ($\chi^2= 2,64$, $p=0,10$ $\chi^2= 1,59$ $p=0,21$).

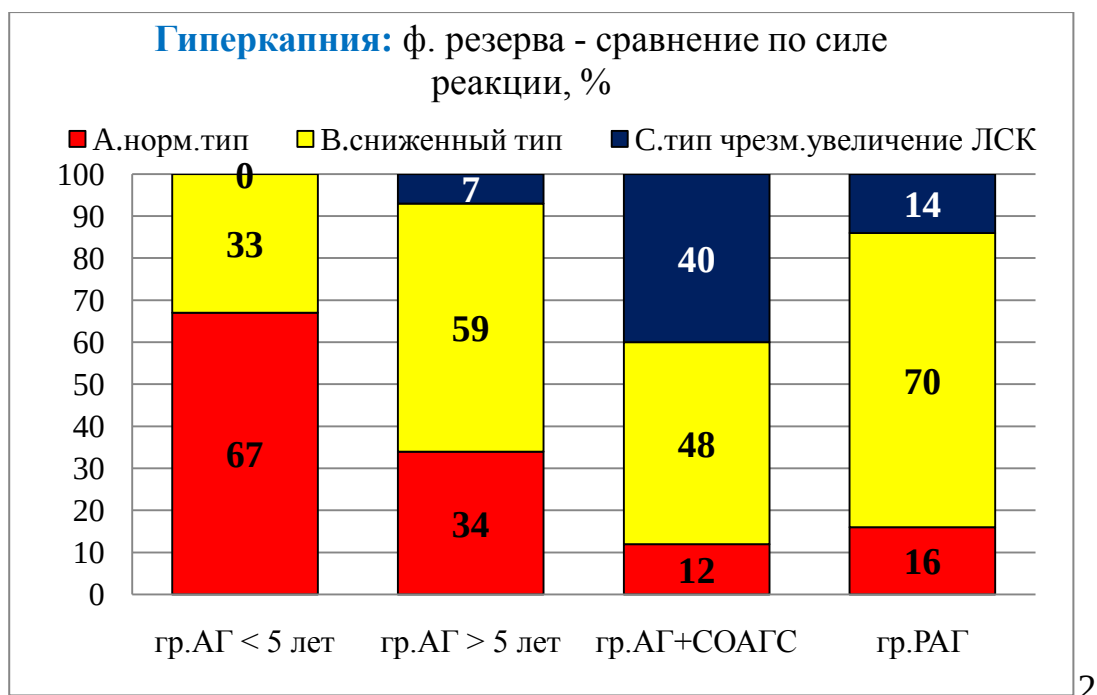
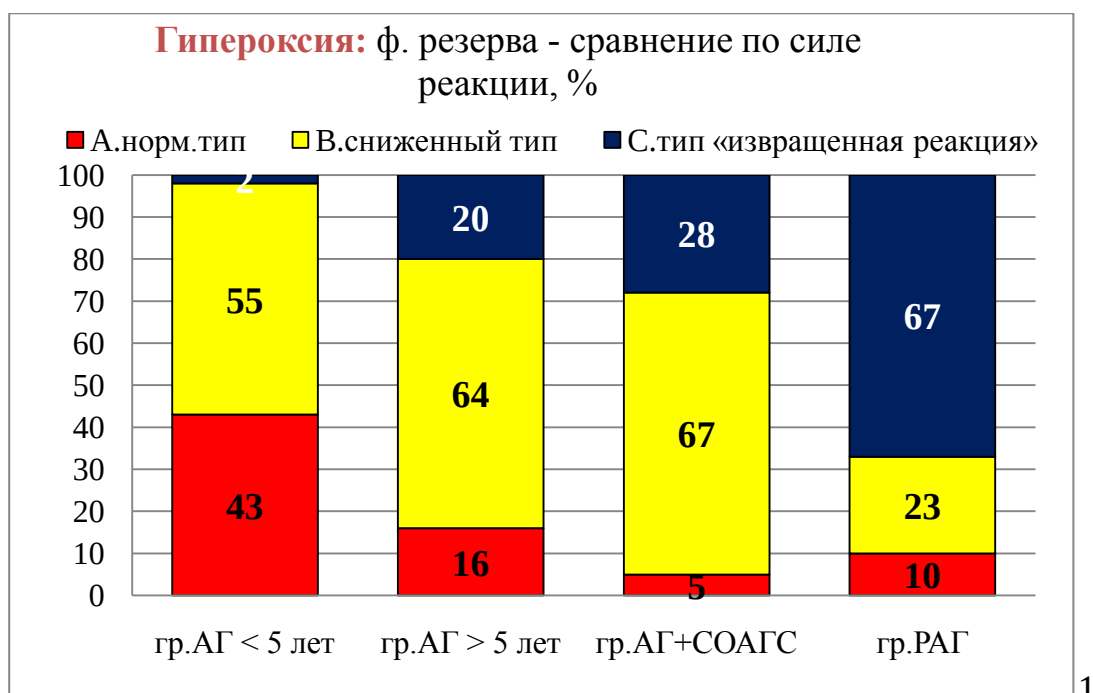


Рисунок 11. Сравнение параметров фазы резерва по изменению силы тестовой реакции ЦВР (классифицирующий параметр - КИСотн.) в различных группах пациентов с АГ (данные представлены в % соотношении частоты встречаемости вариантов тестовой реакции внутри группы).

1 - гипероксический тест: А. нормальный тип, КИСотн. $\leq -20\%$; В. сниженный тип, $-20\% < \text{КИСотн.} < 0\%$; С. тип «извращенная реакция», КИСотн. $\geq 0\%$;

2 – гиперкапнический тест: А – нормальный тип $50\% < \text{КИСотн.} < 70\%$; Б – тип сниженный, КИСотн. $< 50\%$; С – тип «чрезмерное увеличение скорости кровотока», КИСотн. $> 70\%$.

Сравнительный анализ скорости тестовой реакции (рис. 12) в фазе резерва 4-х групп пациентов с синдромом АГ, в закономерно отражает динамику силы тестовой реакции, так как логичным является то, что при снижении или увеличении скорости ответа на предъявляемый раздражитель, сила реакции меняется пропорционально. Однако не всегда скорость реакции, соответствовала силе реакции. В исследовании были выявлены случаи развития быстрой реакции, например, с максимальным ответом через 1 минуту, при этом сила реакции была сниженной. Эти два параметра – сила и скорость реакции являются взаимно дополняющими, при нормальной скорости реакции может быть значительно снижена сила реакции и, напротив, при нормальной силе реакции она может значительно запаздывать, например, достигать максимума более чем через 2 мин. соответственно нормальный ответ на тестовую нагрузку может считаться при их суммарной оценке.

При проведении гипероксического теста статистически значимо снижается процентное соотношение нормальной реакции в группе АГ>5 лет по сравнению с группой АГ<5 лет ($\chi^2=21,04$, $p=0,000$), и соответственно возрастает число случаев со сниженной скоростью. При присоединении к синдрому АГ СОАГС или у пациентов с РАГ число случаев сниженной скорости реакции возрастает по сравнению с гр. АГ>5 лет, но изменения статистически не значимы: $\chi^2=2,24$, Fisher exact $p=0,099$ и $\chi^2=1,59$, Fisher exact $p=0,147$, соответственно.

При гиперкапническом тесте высоко статистически значимо снижается процентное соотношение нормальных скоростных реакций в группе АГ>5 лет по сравнению с группой АГ<5 лет ($\chi^2=34,03$, $p=0,000$), и соответственно возрастает число случаев с патологическими типами реакции: значимо увеличивается число сниженных реакций ($\chi^2=5,04$, $p=0,005$) и появляются пациенты с «ускоренным» типом реакций ($\chi^2=92,01$, $p=0,000$). В группе пациентов с сочетанием АГ СОАГС сила ответной реакции также меняется по сравнению с группой АГ > 5 лет: в 2 раза сокращается число реакций с нормальной скоростью ($\chi^2=4,88$, $p=0,027$), значимо уменьшается число случаев сниженной скорости ($\chi^2=10,98$, $p=0,001$) и высоко значимо - более чем в 5 раз - увеличивается число ускоренных реакций ($\chi^2=32,64$, Fisher exact $p=0,000$). В группе пациентов с РАГ, по сравнению с

группой АГ > 5 лет, где уровень АД достигал целевых значений, снижается частота нормальных реакций ($\chi^2= 2,0$, $p=0,157$) за счет увеличения числа ускоренной скорости реакции (в 2 раза) ($\chi^2= 68,82$, $p=0,000$) без изменения числа реакций со снижением скорости ($\chi^2= 0,00$, $p=1,0$).

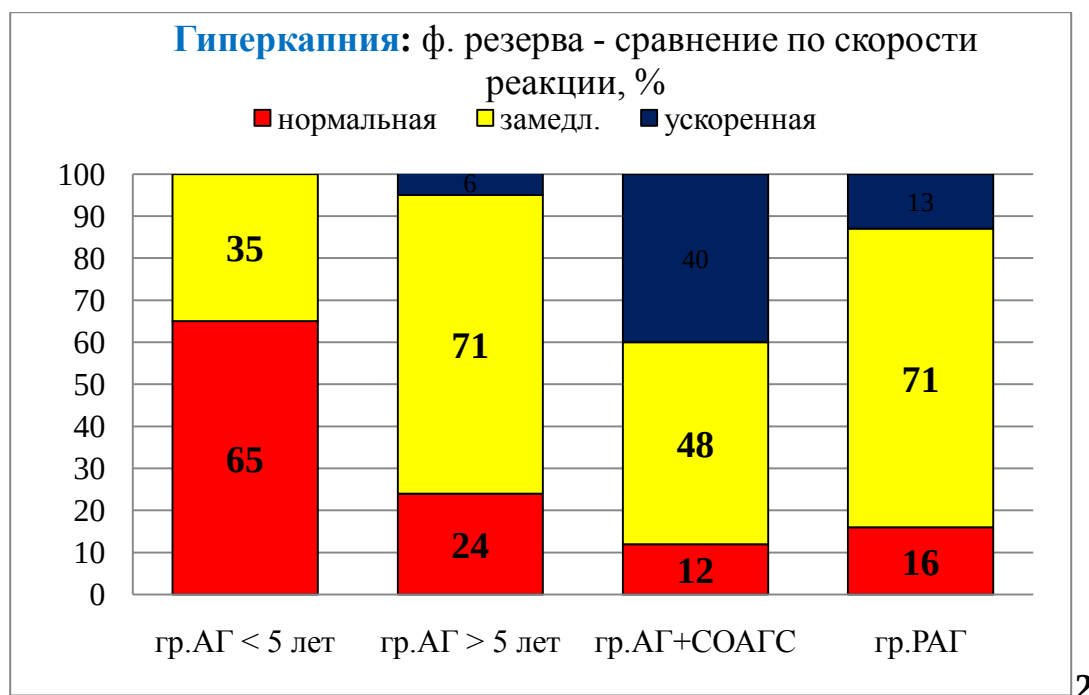
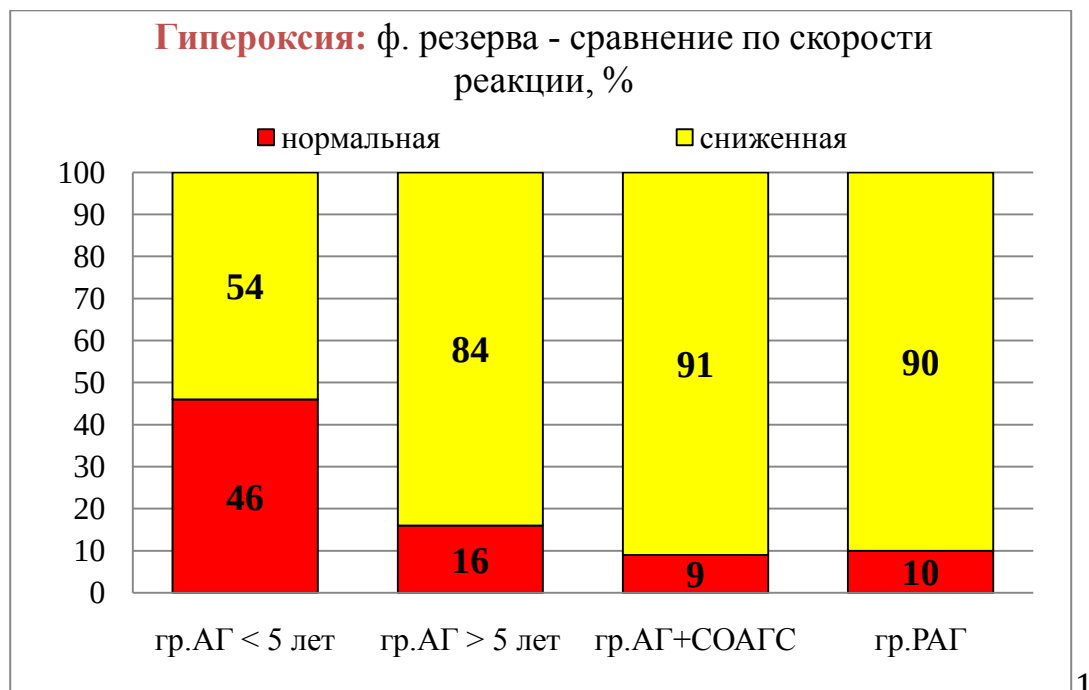


Рисунок 12. Сравнение параметров фазы резерва по изменению скорости тестовой реакции ЦВР (классифицирующий параметр – ТСИ ЛСК) в различных группах пациентов с АГ (данные представлены в % соотношении типов тестовой реакции внутри группы).

1 - гипероксический тест: -нормальная реакция ТСИ ЛСК $\leq -0,12$; замедленная реакция (ТСИ ЛСК $> -0,12$);

2 – гиперкапнический тест: нормальная реакция $0,25 \leq \text{ТСИ ЛСК} \leq 0,40$; замедленная реакция ТСИ $< 0,25$; ускоренная реакция ТСИ ЛСК $> 0,40$.

При сравнительном анализе параметров постнагрузочного восстановления МК (фаза ауторегуляции) (рис. 13) выявлено нарушение ауторегуляторных процессов во всех 4-х группах со значимым увеличением числа нарушений восстановительной реакции.

При проведении гипероксического теста статистически значимо снижается процентное соотношение нормальной реакции в группе АГ > 5 лет по сравнению с группой АГ < 5 лет ($\chi^2=18,36$, $p=0,000$). В группе пациентов с сочетанием АГ и СОАГС, а так же в группе РАГ число случаев нормальной ауторегуляторной реакции ниже по сравнению с группой АГ > 5 лет: не значимо в группе СОАГС ($\chi^2=0,76$, $p=0,74$) и значимо в группе РАГ ($\chi^2=14$, $p=0,000$).

При оценке результатов гиперкапнического теста установлено статистически значимое снижение процентного соотношения нормальных восстановительных процессов фазы ауторегуляции в группе АГ > 5 лет по сравнению с группой АГ < 5 лет ($\chi^2=3,48$, $p=0,042$). При присоединении к синдрому АГ СОАГС частота встречаемости нарушений ауторегуляторной фазы ЦВР значительно увеличивается (более чем в 3 раза) по сравнению с группой АГ > 5 лет ($\chi^2=28,88$, $p=0,000$). В группе пациентов с РАГ, по сравнению с группой АГ > 5 лет, где уровень АД достигал целевых значений, снижается частота нормальных реакций ($\chi^2= 0,32$, $p=0,57$) и они значимо хуже по сравнению с группой АГ < 5 лет ($\chi^2= 5,88$, $p=0,015$).

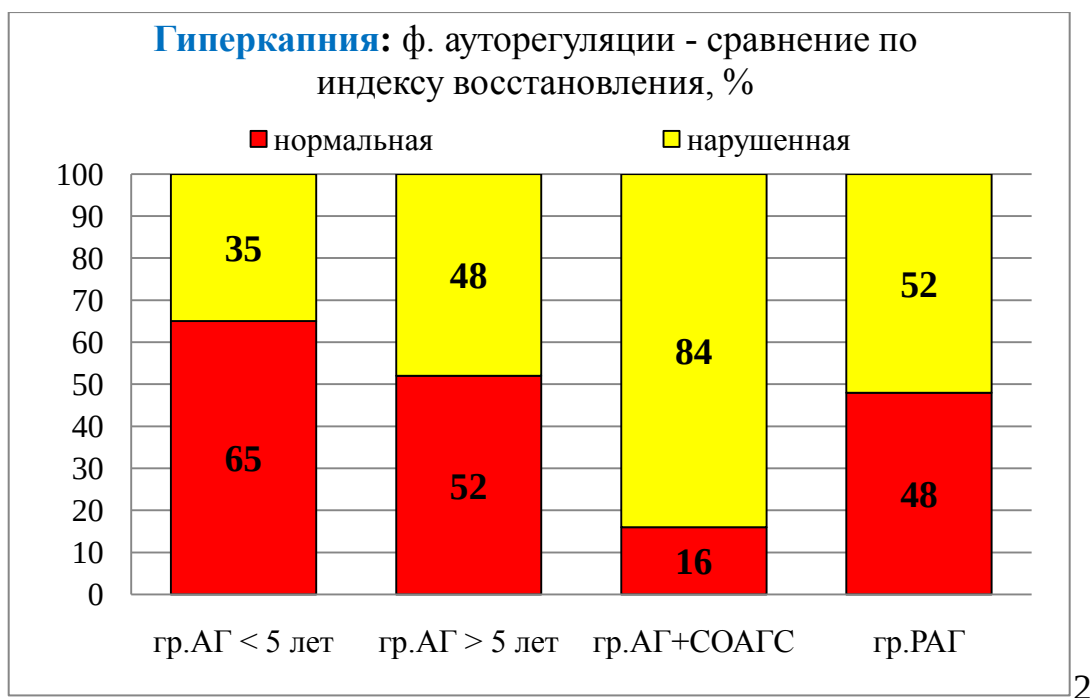
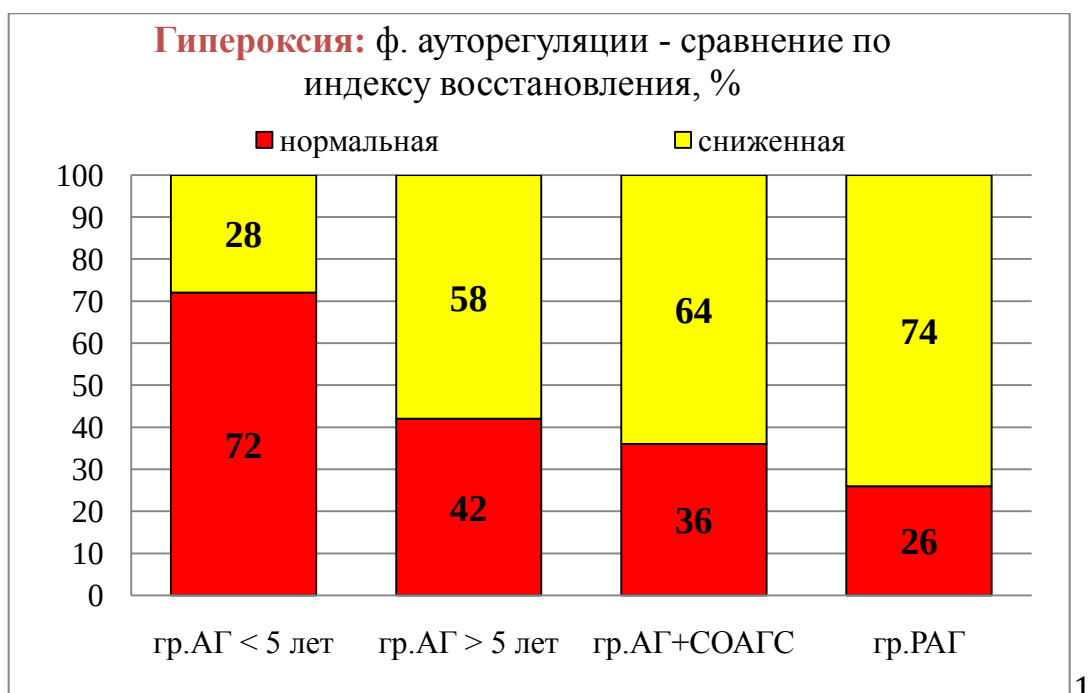


Рисунок 13. Сравнение параметров фазы восстановления по изменению силы ауторегуляторной реакции ЦВР, (классифицирующий параметр – ИВ ЛСК) в различных группах пациентов с АГ (данные представлены в % соотношении типов тестовой реакции внутри группы).

1 - гипероксический тест: -нормальное восстановление (ИВ ЛСК $\geq 1,0$); замедленное восстановление (ИВ ЛСК $< 1,0$);

2 – гиперкапнический тест: нормальное восстановление (ИВ ЛСК $\geq 1,0$); замедленное восстановление (ИВ ЛСК $< 1,0$).

На данный момент представлено убедительное количество исследований демонстрирующих, что пациенты с АГ в сочетании с СОАГС и пациенты с РАГ наиболее подвержены риску ССО [151, 152, 206, 341, 342, 380, 355] и данные группы рассматриваются, как более тяжелые в клиническом плане. Выявленное в нашем исследовании увеличение частоты встречаемости нарушений ЦВР в группах СОАГС и РАГ по сравнению с группой АГ может служить объяснением увеличения частоты инсультов в этих группах, особенно для пациентов с «извращенными» типами реакций (ускоренной при гиперкапнии и противоположно-направленной при гипероксии), так как они были ассоциированы с более высокими уровнями АД и нарушениями суточного ритма.

Так как комплексная оценка ЦВР, а также изучение частоты и вида нарушений ЦВР в исследуемых группах ранее не проводились, и приведенные выше данные являются абсолютно новыми, необходимы проспективные наблюдения для определения значимости выявленных изменений ЦВР в формировании риска развития ССО.

Заключение. 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 цереброваскулярной реактивности была разработана классификация ЦВР, 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.

Глава 5. Цереброваскулярная реактивность и ауторегуляция периферических артерий у пациентов с артериальной гипертензией (результаты исследований, обсуждение и заключение)

В предыдущем разделе нашего исследования (см. главу 3) с помощью разработанной комплексной методики оценки ЦВР было установлено, что:

1. у пациентов с АГ определяются значимые изменения коэффициентов и индексов ЦВР по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев;
2. в группах пациентов с различной длительностью АГ, РАГ и сочетании АГ с СОАГС определялся комплекс нарушений, как фазы резерва, так и фазы ауторегуляции МК.

В связи с этим, значительный интерес представляли вопросы: является ли нарушение ЦВР у пациентов с АГ специфической реакцией мозговых сосудов или это универсальная реакция всей артериальной части сосудистого русла; существует ли зависимость нарушений ауторегуляции кровотока в артериях головного мозга и периферических артериях у пациентов с АГ от уровня АД, его суточных профилей и наличия факторов риска заболеваний ССС.

5.1 Характеристики цереброваскулярной реактивности и ауторегуляции периферических артерий у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от уровня АД и суточного ритма

Е. Carandente еще в 1984 г. и В.Н. Фролов в 1998 г. [106, 68] по новому взглянули на развитие гипертензии, предложив концепцию гипербарического воздействия АД — "hyperbank impact" — на сосудистую систему за сутки, определяющего повреждение стенок артерий. Авторы выявили, что развитие АГ начинается с явлений нарушения циркадианных ритмов минутного объема кровообращения, ОПСС, экскреции катехоламинов, содержания ренина, ангиотензина, альдостерона в плазме крови. Поэтому мы сочли важным изучить влияние уровня АД, по данным его суточного мониторинга и влияние

суточного ритма давления, на состояние цереброваскулярной реактивности и ауторегуляции периферических артерий.

В исследование были включены 124 пациента с АГ. Критерии включения в исследование и исключения представлены в главе 1. При исследовании ЦВР у пациентов с АГ была установлена зависимость нарушений цереброваскулярной реактивности от суточного ритма колебаний АД, пола и возраста. При анализе параметров ЦВР было выявлено, что у пациентов с противоположной реакцией в состоянии гипероксии средний уровень АД был выше (среднесуточное АД – $142,2 \pm 12,6 / 87,4 \pm 10,1$ мм рт. ст., среднедневное АД $148,6 \pm 4,2 / 89,6 \pm 8,4$ мм рт. ст. и офисные значения $162 \pm 14 / 98 \pm 8$ мм рт. ст.), а показатели суточного индекса САД ниже ($6,0 \pm 1,2\%$), чем в группе пациентов только со сниженной гипероксической реакцией (среднесуточное АД – $136,2 \pm 7,6 / 83,4 \pm 10,3$ мм рт. ст., $p=0,011/0,016$ среднедневное АД $140,4 \pm 5,0 / 82,7 \pm 6,2$ мм рт. ст. $p=0,001/0,008$) и офисные значения АД $152 \pm 14 / 90 \pm 7$ мм рт. ст. $p=0,01/0,02$), а СИ САД ($14,2 \pm 2,6\%$) $p=0,0007$.

Пациенты с нарушением суточного ритма АД по типу non-dipper и night-riser с высокими показателями временного индекса в ночные часы имели статистически значимые различия параметров резерва и ауторегуляции МК: КИС, замедление тестовой скорости при гипероксии и гиперкапнии, снижение ИВ ЛСК при гиперкапнии. Совершенно индифферентным в данном сравнении оставался только показатель НОР, что свидетельствует о равной реакции уровня АД на нагрузочные тесты у пациентов с разными типами суточных профилей АД (табл. 10).

Была установлена связь между показателями нормализованного ауторегуляторного ответа и уровнем САД за сутки и в ночное время ($r=0,49$, $p=0,012$ и $r=0,39$, $p=0,042$) по данным суточного мониторирования АД. Так же было обнаружено, что у пациентов с длительным стажем заболевания (более 5 лет) существует статистически значимая связь коэффициента НОР с ночным снижением АД ($r=0,34$ $p=0,031$).

Таблица 10. Показатели цереброваскулярного резерва 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 в мин	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 в мин	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

Примечания:

1. O₂ – гипероксический тест, CO₂ – гиперкапнический тест;
2. ЛСК – линейная скорость кровотока, КИСабс. - коэффициент изменения скорости абсолютный, КИСотн. - коэффициент изменения скорости относительный, КИ ТСИ - тестовая скорость изменения, ИВ - индекс восстановления, СВ - скорость восстановления, НОР - нормализованный к АД ответ резерва;
3. данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение и минимум-максимум значений;
4. 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.

Для определения значений противоположно направленных реакций был проведен сравнительный анализ групп с нормальной и извращенной реакцией по уровням АД и суточному индексу АД (рис. 14).

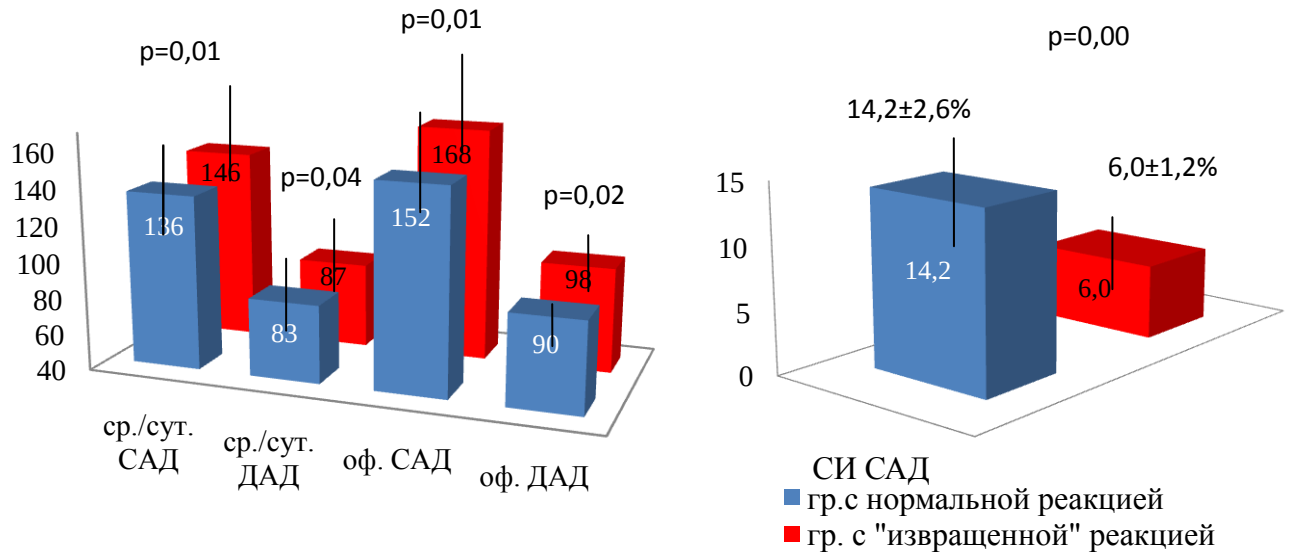


Рисунок 14. Сравнительный анализ параметров АД и суточного индекса АД в группах с нормальным и «извращенными» типами ЦВР при гипероксии. Ср./сут. – среднесуточные значения АД, оф. – офисное АД, СИ – суточный индекс, гр. – группа.

Анализ показал, что у пациентов с противоположно направленными реакциями средний уровень АД был выше, а суточный индекс ниже, чем в группе пациентов с нормальной реакцией. 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 $\chi^2=60,6$ $p=0,000$. Таким образом, был установлен целый ряд интересных фактов. Обнаружено, что у пациентов с противоположной реакцией при гипероксии уровень АД, как по данным офисных измерений, так и при СМАД значимо выше, а суточный индекс ниже. Кроме того была выявлена статистически значимая связь между уровнем САД и коэффициентом НОР. Как известно, именно повышенный уровень САД и нарушение суточного профиля АД тесно связаны с риском ССО [258, 350, 380]. Возможно, полученные нами данные

позволяют объяснить причину уязвимости пациентов для ССО с высокими значениями уровней АД [83, 96, 105] и нарушениями суточного ритма [146, 272, 278] формированием у них противоположно направленной от нормальной реакции ЦВР. Можно предполагать, что данный тип ответной реакции непосредственно участвует в формировании механизма развития инсульта. Безусловно, это может быть подтверждено или опровергнуто только в экспериментальных исследованиях и длительных проспективных клинических наблюдениях. Примечательным является тот факт, что у пациентов с различными нарушениями суточного ритма формируются разные типы нарушения ЦВР. Так для суточных профилей non-dipper и night-picker выявлены комплексные (при гипероксии и гиперкапнии) нарушения - прежде всего фазы резерва, а для профиля over-dipper – фазы ауторегуляции. Известно, что этот тип суточного профиля АД даже в большей степени сопряжен с риском развития ишемического инсульта, чем non-dipper и night-picker [322]. Можно полагать, что именно значимая задержка компенсаторно-восстановительных процессов у пациентов с чрезмерным снижением АД в ночные часы, может отчасти объяснять причины развития инсультов при данном нарушении суточного профиля АД. Для подтверждения необходимы также крупные проспективные исследования пациентов с данным типом нарушения суточного профиля в сравнительном аспекте с другими типами нарушений профилей АД и ЦВР. Следует отметить, что предлагаемый нами, коэффициент НОР, часто более чувствительный, как например, в случаях с молодыми пациентами или при начале формирования АГ, в данном случае не проявил себя какими либо значимыми изменениями при разных суточных профилях АД. По нашему мнению, это обусловлено тем, что в данном случае большее значение имеет факт длительного монотонного воздействия повышенного АД в течение всех суток (для типов non-dipper и night-picker) или чрезмерного снижения АД (для типов over-dipper) с формированием дезадаптации всего комплекса реактивности артерий ГМ.

Для проверки гипотезы о влиянии уровня АД и его суточного ритма на ауторегуляторную функцию периферических сосудов, было проведено

исследование корреляции между уровнем АД и суточного ритма (в группах пациентов с сохраненным и нарушенным суточным ритмом) и способностью резистивной артерии к вазодилатации (эндотелий зависимой и независимой).

В исследование были включены 128 пациентов отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии г. Томска. Критерии включения в исследование и исключения представлены в главе 2.

Были получены следующие результаты: у пациентов с артериальной гипертензией 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 равном $\Delta\tau=0,08 \pm 0,02$, что в два раза меньше показателей здоровых людей по данным литературы [182, 295]. При проведении пробы с нитроглицерином, когда в механизме вазодилатации не участвует эндотелий, прирост диаметра составил $16,9 \pm 2,8\%$, что не отличается от показателей здоровых людей [192].

Связь нарушений эндотелийзависимой ауторегуляции сосудов с суточным ритмом наглядно демонстрируют показатели эндотелиального ответа артерии в группах с достаточным (группа 1) и сниженным (группа 2) уровнем суточного индекса АД, представленные в таблице 11 и на рисунке 15. 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 11. 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, %	$7,6 \pm 2,0$	$3,5 \pm 1,8$	0,000
	Коэффициент чувствительности к напряжению сдвига эндотелия	$0,07 \pm 0,05$	$0,04 \pm 0,05$	0,008
ДАД	Прирост диаметра плечевой артерии, %	$5,2 \pm 2,0$	$3,2 \pm 0,8$	0,000
	Коэффициент чувствительности к напряжению сдвига эндотелия	$0,06 \pm 0,05$	$0,05 \pm 0,06$	0,543

Примечание: 1 группа – dippers, 2 группа - non-dippers, n_1 - количество пациентов с уровнем суточного индекса $> 10\%$, n_2 - количество пациентов с уровнем суточного индекса $< 10\%$.

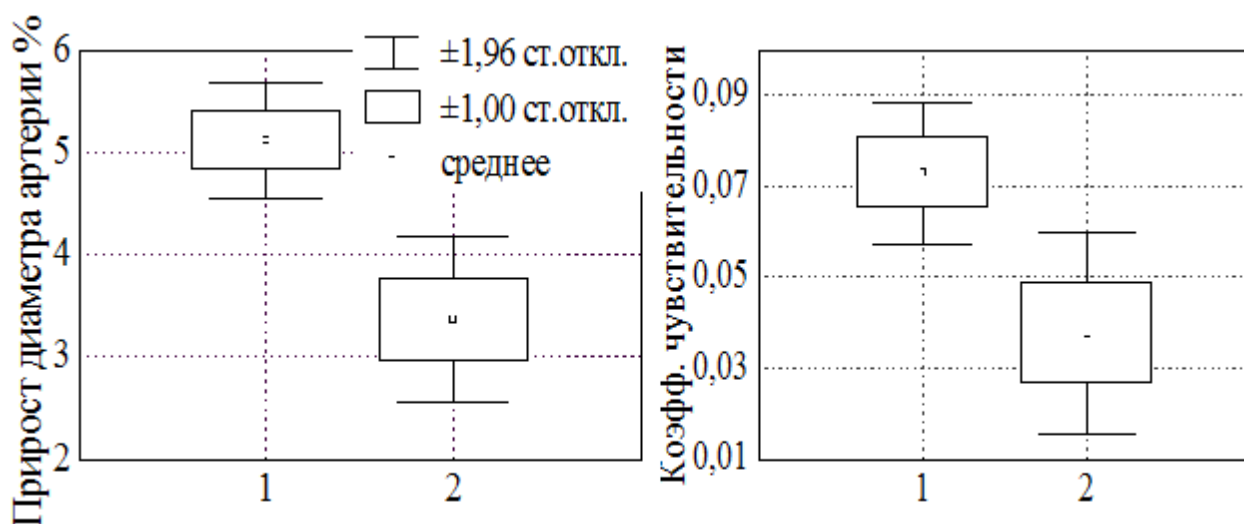


Рисунок 15. Различие прироста диаметра плечевой артерии и коэффициента чувствительности к напряжению сдвига на эндотелии между dippers (1) и non-dippers (2) по среднему АД.

При сопоставлении параметров АД и ответной реакции плечевой артерии на изменение напряжения сдвига на эндотелии была выявлена обратная корреляционная связь с офисным САД $r=-0,41$, $p=0,008$ и не получена с ДАД $r=-0,17$, $p<0,146$. Однако установлена отчетливая связь между нарушением прироста диаметра артерии в ответ на изменение кровотока и уровнем артериального давления по данным суточного мониторирования, как с САД, так и ДАД, соответственно и с нагрузкой давлением. Более высокие коэффициенты корреляции получены с систолическим артериальным давлением и с уровнем ночного АД. Данные представлены в таблице 12. Корреляционная связь показателей ЭЗВД с ночным уровнем АД свидетельствует о том, что, чем выше уровень ночного АД, тем больше нарушен эндотелиальный вазодилататорный ответ сосуда. Поэтому был проведен корреляционный анализ между суточными индексами САД и ДАД с параметрами эндотелийзависимой ауторегуляции сосудистого просвета (табл. 13). Выявлена статистически значимая связь прироста диаметра артерии на пробе с гиперемией и коэффициента чувствительности эндотелия с суточным ритмом (индексом) давления и достоверная прямая корреляция между показателями ЭЗВД и суточным индексом, как по систолическому, так и по диастолическому АД. Таким образом, было установлено, что, чем более выражено нарушение суточного ритма, тем значительнее нарушения эндотелиальной функции артерий. Однако известно, что уровень АД и ЭЗВД зависят от возраста, поэтому нами была проведена оценка связи между изменением чувствительности эндотелия и уровнем АД с учетом возраста, используя процедуру множественного регрессионного анализа (табл. 14). В ряде работ приводятся данные о связи нарушений функций эндотелия с различными факторами: возрастом, длительностью АГ, атеросклерозом, курением, нарушениями липидного обмена [14, 383, 385]. Отсутствие однозначных результатов потребовало дополнительного исследования, поэтому для оценки степени влияния различных факторов на ЭЗВД и чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии, был проведен корреляционный анализ. Из данных, представленных в таблице 15 видно, что существует достоверная связь показателей эндотелийзависимой вазодилатации с

возрастом пациентов; не установлена корреляционная связь с давностью артериальной гипертензии, стажем курения, росто-весовым соотношением и уровнем сывороточного холестерина.

Таблица 12. Связь параметров суточного мониторирования АД с эндотелийзависимой вазодилатацией плечевой артерии у пациентов с АГ

Показатели	r	p
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	-0,55	0,006
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	-0,46	0,005
Временной индекс по САД, %	-0,63	0,001
Временной индекс по ДАД, %	-0,47	0,015
Среднедневное САД, мм рт.ст.	-0,48	0,014
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	-0,30*	0,032
Средне ночное САД, мм рт.ст.	-0,55**	0,005
Средне ночное ДАД, мм рт.ст.	-0,45**	0,004

Примечание: r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости различий значений, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

Таблица 13. Корреляция между изменением диаметра артерии, коэффициентом её эндотелиальной чувствительности и суточным индексом АД

Прирост диаметра плечевой артерии		
Показатели	r	p
Суточный индекс по САД, %	0,36	0,006
Суточный индекс по ДАД, %	0,31	0,018
Коэффициент чувствительности к напряжению сдвига		
Показатели	r	p
Суточный индекс по САД, %	0,43	0,009
Суточный индекс по ДАД, %	0,40	0,011

Примечание: Примечание: r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости различий значений, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

Таблица 14. Парциальная связь между изменением прироста диаметра артерии и параметрами СМАД с учетом возраста

Показатели	β	R^2	t	p
Возраст	-0,1	0,104	-0,8	0,443
Среднесуточное САД	-0,5	0,104	-4,5	0,000
Возраст	-0,3	0,017	-2,8	0,006
Среднесуточное ДАД	-0,5	0,017	-4,1	0,000
Возраст	-0,3	0,000	-2,1	0,039
Суточный индекс по САД	0,3	0,000	2,5	0,013
Возраст	-0,3	0,001	-2,1	0,044
Суточный индекс по ДАД	0,3	0,001	2,2	0,031
Возраст	-0,3	0,000	-2,1	0,041
Суточный индекс по среднему АД	0,3	0,000	2,5	0,014

Примечание: β – парциальный коэффициент корреляции, R^2 – коэффициент детерминации, t – критерий Стьюдента, p – уровень значимости различий значений, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

Таблица 15. Связь показателей ЭЗВД с факторами, влияющими на функции эндотелия

Показатели	Связь с приростом диаметра артерии		Связь с коэффициентом чувствительности	
	r	p	r	p
Давность АГ, лет	-0,22	0,066	-0,12	0,375
Возраст, лет	-0,28	0,036	-0,33	0,007
Индекс массы тела, кг/м ²	0,13	0,280	0,15	0,256
Холестерин, ммоль/л	0,07	0,620	-0,09	0,501
Стаж курения, лет	-0,21	0,432	0,32	0,248

Примечание: r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости различий значений.

Анализ полученных данных позволяет сделать выводы о повреждении эндотелий зависимой вазодилататорной функции периферических артерий у пациентов с АГ, значимо сопряженном с уровнем АД по данным СМАД и его суточным ритмом. Повреждение ЭЗВД при АГ, несмотря на длительное изучение этого вопроса, до настоящего момента остается предметом спора ученых, хотя по данным большинства исследований и их метаанализа научное сообщество склонно считать, что АГ является самостоятельным фактором повреждения ЭЗВД артерий, приводящим к повышению риска ССО [51, 17, 180]. Полученные нами данные согласуются с большинством проведенных ранее исследований. АГ может приводить пациента к инсульту путем целой цепи системных и локальных сосудистых нарушений. Высокое внутрисосудистое давление ведет к повреждениям в эндотелии и функции гладкомышечных клеток во внутричерепных артериях. Увеличенный стресс в эндотелии может увеличить проницаемость барьера кровь – мозг и локальный мультифокальный отек мозга. Повреждение эндотелия и измененное взаимодействие между клетками крови и эндотелием может привести к локальному тромбообразованию и ишемическим повреждениям, развивающийся фибриноидный некроз вероятная причина лакунарных инфарктов. Адаптивные структурные изменения в сопротивлении сосудов, имеющие позитивное значение, уменьшая напряжение сосудистой стенки, могут иметь и негативное значение, увеличивая периферическое сосудистое сопротивление [14]. Таким образом, результаты, представленные в данной работе, дополняют ранее выполненные нами исследования [58]. Новым и значимым, в научном плане, представляется факт обнаружения корреляций между уровнем АД и параметрами его суточного индекса с показателями ЦВР и ЭЗВД, что позволяет сделать обоснованное заключение: более высокий риск ССО при повышении АД и нарушении его суточного ритма реализуется через ранние повреждения ЭЗВД и ЦВР.

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

Целью данного фрагмента нашего исследования было изучение и оценка влияния современной антигипертензивной терапии (блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА)) на состояние цереброваскулярной реактивности и ауторегуляцию периферических артерий.

Был проведен скрининг 58 пациентов с АГ. В простое сравнительное проспективное исследование были включены пациенты в возрасте $52,4 \pm 9,7$ лет, ранее не получавших регулярно антигипертензивную терапию, без признаков неврологического дефицита, с удовлетворительной визуализацией СМА, без асимметрии кровотока контралатеральных сторон, с хорошей переносимостью гиперкапнии и признаками отклонения какого либо параметра ЦВР и эндотелий зависимой вазодилатации Пла. Исключено из дальнейшего наблюдения 15 человек. В общей группе обследованных пациентов ($n=43$) была проведена рандомизация. Методом случайных чисел были сформированы 3 группы: пациенты 1 группы ($n=17$) принимали эпросартана мезилат в дозе 600 мг/сутки (Теветен «SOLVAY PHARMA»), пациенты 2 группы ($n=12$) - азилсартана медоксомил в дозе 40 мг/сутки (Эдарби, «Takeda») и пациенты 3 группы ($n=14$) – валсартан 160 мг/сутки (Диован «NOVARTIS PHARMA»).

Исследование состояло из 5 периодов наблюдения и 5 контрольных визитов пациентов (рис. 16):

V0 – прескрининг – отбор пациентов, согласно критериям включения и исключения;

1 период – расширенного клинического обследования пациентов на фоне отсутствия приема медикаментов в течение 12-14 дней;

2 период – специального обследования: контроль уровня АД, изучение периферической церебральной реактивности артерий, отбор пациентов с нарушениями артериальной реактивности;

V1 – визит включения пациента в исследование, рандомизация;

3 период - монотерапия сартаном в течение 4 недель;

V2 – визит оценки эффективности и переносимости препарата. В случаях необходимости изменения дозы или группы препарата, а так же необходимости комбинированной терапии, 3 пациента из группы эпросартана исключены из исследования - производился подбор адекватной антигипертензивной терапии.

4 период - монотерапия блокаторами рецепторов ангиотензина II в течение 4 недель;

V3 – визит контроля лечения и начала специальных исследований;

5 период - специального обследования: контроль уровня АД, изучение реактивности артерий после 24 недель лечения, анализ результатов;

V₄ - визит исключения из исследования, обсуждение результатов исследования и рекомендаций по лечению с пациентом

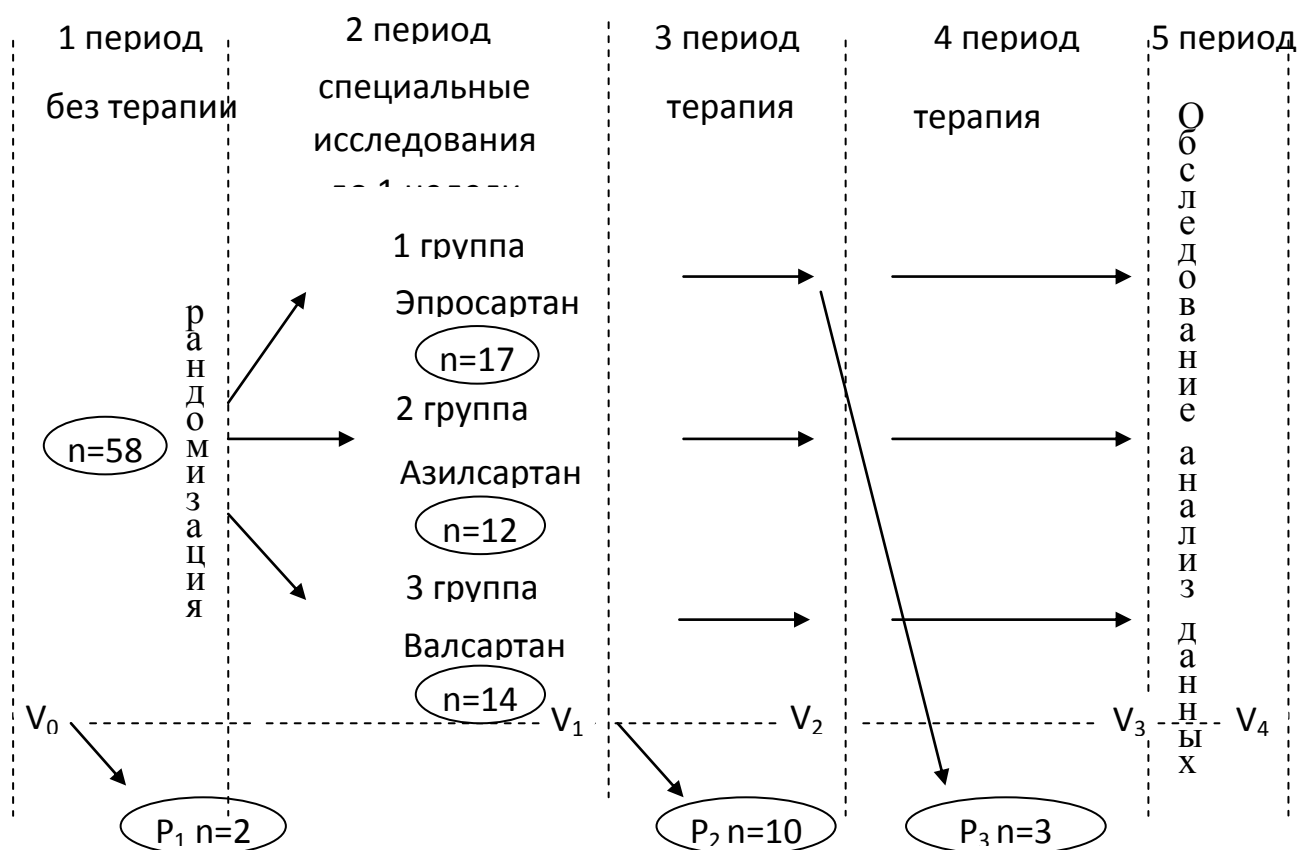


Рисунок 16. Дизайн исследования влияния блокаторов рецепторов ангиотензина II на состояние цереброваскулярной реактивности и ауторегуляцию периферических артерий.

Примечания: V_0 – V_6 – контрольные визиты; P_1 – пациенты не соответствующие критериям включения и исключения на основании данных визуализации СМА; P_2 – пациенты без признаков нарушения артериальной реактивности или с непереносимостью нагрузочных тестов; P_3 – пациенты с необходимостью изменения терапии.

Из данных, представленных в таблицах 16 и 17 видно, что пациенты не различались по основным антропометрическим данным, уровням АД и исследуемым параметрам артериальной реактивности.

Таблица 16. Клиническая характеристика пациентов до начала терапии

Параметры	1 группа	2 группа	3 группа
Возраст, лет	52,1±9,7	51,9±8,8	51,6±10,6
Индекс массы тела, кг/м ²	29,4±3,5	29,1±2,9	28,9±2,8
Давность гипертонии, лет	6,9±5,4	6,8±4,8	5,8±5,2
Креатинин, мкмоль/л	81,3±17,4	75,4±10,6	76,0±12,6
Общий холестерин, ммоль/л	6,2±1,2	6,0±1,4	6,1±1,3
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	149,5±12,0	146, ±11,0	151±12,6
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	94,2±8,5	92,9±7,8	93,1±8,1
ЧСС, уд. мин	72,8±6,5	69,9±9,1	86,6±5,8*

Примечания:

1. САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений;
2. данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение и минимум-максимум значений;
3. * - $p < 0,05$ при сравнении 3-х групп.

До лечения в группах исследуемых пациентов наблюдались умеренные нарушения ЦВР и вазомоторной регуляции Пла. После терапии ингибиторами наблюдалось значимое снижение АД и изменение ряда показателей реактивности сосудов в сторону нормализации реакций (табл. 17). Сравнительная динамика АД на фоне лечения эпросартаном, азилсартаном и валсартаном (рис. 17), а так же показателей ЦВР и реактивности периферических артерий не выявили существенных преимуществ какого либо из сартанов.

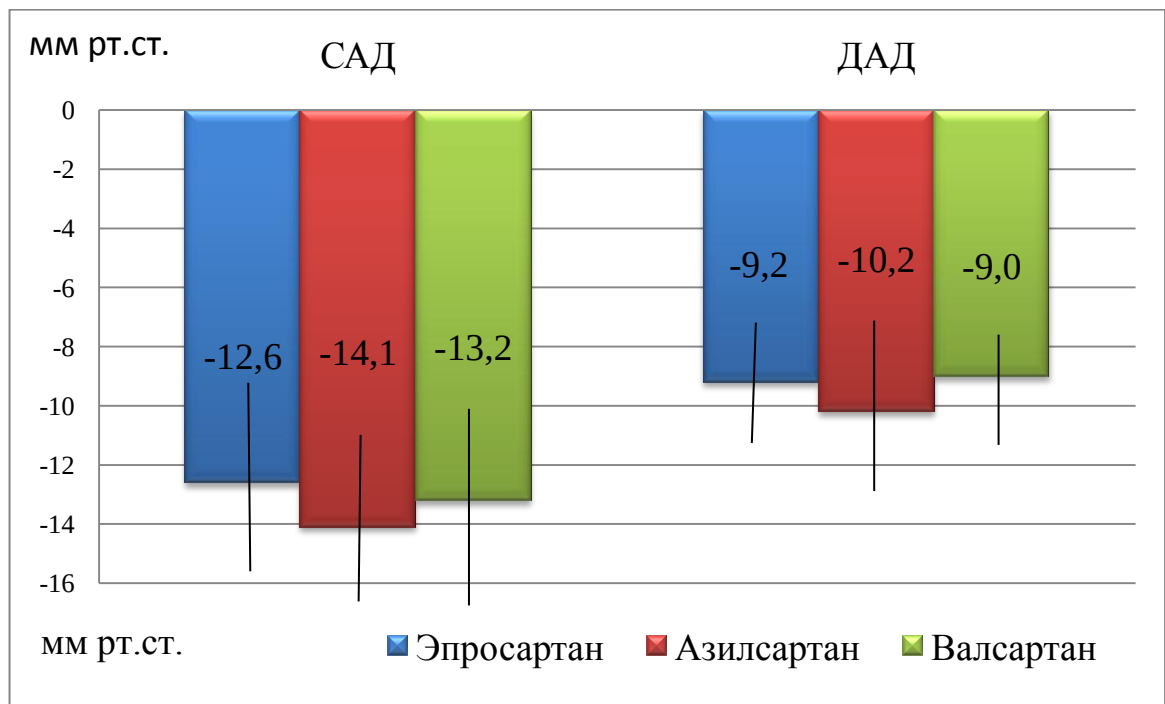


Рисунок 17. Сравнительная динамика АД на фоне лечения эпросартаном, азилсартаном и валсартаном.

Примечания: САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД

Следует отметить, что статистически значимая положительная динамика параметров цереброваскулярного резерва наблюдалась, главным образом, при гипероксической пробе и практически не изменялись параметры при гиперкапническом тесте, за исключением фазы ауторегуляции для групп на фоне лечения азилсартаном и валсартаном, и показатель НОР при гиперкапнии изменялся в положительную сторону во всех группах статистически значимо. Преимуществ, какого либо из сартанов, получено не было.

Таблица 17. 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*#

Таблица 17.

Продолжение

Параметры	1 группа		2 группа		3 группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Диаметр плечевой артерии, мм	4,2±0,5	4,3±0,4	4,3±0,3	4,4±0,3	4,2±0,4&	4,3±0,3#
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*#
Изменение напряжения сдвига на пробе с гиперемией	0,032±0,012	0,034±0,016	0,036±0,011	0,033±0,018	0,031±0,015&	0,030±0,012#
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#

147

Примечания:

1. САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЛСК – линейная скорость кровотока, КИСотн. - коэффициент изменения скорости относительный, ТСИ - тестовая скорость изменения, ИВ - индекс восстановления, СВ - скорость восстановления, НОР - нормализованный к АД ответ резерва; O₂ – гипероксический тест, СО₂ – гиперкапнический тест;
2. данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение и минимум-максимум значений;
3. * - 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.

Отсутствие динамики параметров ЦВР при гиперкапнии (за исключением НОР) обусловлено, на наш взгляд, отсутствием значительных изменений параметров резерва ЦВР при гиперкапнии в сравниваемых группах исходно. Положительная динамика НОР при проведении гиперкапнического теста объяснима влиянием сартанов на динамику АД.

Равный эффект влияния на артериальную реактивность отчасти объясним сопоставимой антигипертензивной эффективностью и без сомнения - общим механизмом действия препаратов данной группы: через блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), предотвращая повышение ее активности; снижение вазоконстрикции и снижение активности симпатической нервной системы, что в совокупности влияет не только на реактивность, но и состояние тонуса артерий. Сартаны, регулируя работу РААС и блокируя активацию рецепторов ангиотензина-II подтипа АТ-1, вызывают снижение тонуса стенки артерии, путем уменьшения секреции вазопрессина, выработки и секреции альдостерона, усиления синтеза эндотелий зависимых вазодилатирующих факторов, а вслед за этим активируют адаптирующие процессы реактивности кровотока в целом. Антигипертензивный эффект препаратов в данном исследовании не обсуждался, так как к настоящему моменту, в различных комбинациях сравнивались антигипертензивные эффекты сартанов, полученные нами данные о динамике АД соотносятся с данными ряда исследований [384]. Тогда как исследования по изменению ЭЗВД и ЭНВД под влиянием сартанов не столь многочисленны и противоречивы [57, 197, 237] и не проводились в сравнительном аспекте для этих препаратов. Данных о влиянии и сравнении исследуемых препаратов на ЦВР – не представлены в литературе, являются новыми. Следует отметить, что к настоящему времени получены результаты клинических доказательных исследований о возможности снижения риска мозговых осложнений на фоне лечения блокаторов рецепторов ангиотензина II. Так, например, в исследовании MOSES была продемонстрирована возможность значимого снижения риска мозговых инсультов при приеме эпросартана [243]. Тогда как детальные механизмы, лежащие в основе снижения риска сосудистых

катастроф ГМ на фоне лечения БРА, остаются неизвестными. Возможно, способность препаратов изучаемой группы изменять в положительную сторону параметры ЦВР и эндотелий зависимой дисфункции, отчасти могут объяснять патофизиологические механизмы и эффекты влияния БРА на риск развития сосудистых катастроф [57]. Таким образом, блокаторы рецепторов ангиотензина II наряду со значимым антигипертензивным эффектом способны с равной эффективностью положительно влиять на параметры ЦВР и показатели ЭЗВД периферических артерий.

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

По данным стратификации факторов риска развития ССО при гипертензии, вероятность развития инсульта или инфаркта миокарда растет пропорционально количеству факторов риска. Так, например, при АГ 1 степени без факторов риска, развитие ССО в ближайшие 10 лет равно 15%. Появление факторов риска при гипертензии этой же степени увеличивает вероятность развития осложнений в эти же сроки до 20-30% [380]. Присоединение факторов риска может дополнительно влиять на состояние ЦВР и ауторегуляцию периферических артерий. К модифицируемым факторам риска развития осложнений, кроме самой артериальной гипертензии, относятся: курение, избыточная масса тела, атеросклероз сосудов любой локализации. Сочетание АГ и вышеперечисленных факторов риска, определение их влияния на сосудистую реактивность и стало предметом нашего дальнейшего изучения.

5.3.1 Цереброваскулярная реактивность и ауторегуляция периферических артерий у пациентов с АГ и фактором риска – 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.). В данный сравнительный анализ не включались пациенты с атеросклерозом, пациенты с жалобами на нарушения функции дыхания во сне и нарушения углеводного обмена. Были сравнимы показатели ОСК экстракраниальных артерий (табл. 18).

Таблица 18. Объемная скорость кровотока в экстракраниальных артериях в группах пациентов с артериальной гипертензией курящих или не курящих табак

Артерии	Локализация	Курящие табак	Не курящие табак	p
Общая сонная артерия	справа	$336,1 \pm 80,4$	$326,6 \pm 89,4$	0,60
	слева	$354,6 \pm 67,3$	$350,7 \pm 96,8$	0,64
Внутренняя сонная артерия	справа	$183,1 \pm 58,4$	$188,4 \pm 71,9$	0,51
	слева	$176,6 \pm 69,3$	$180,9 \pm 71,3$	0,49
Позвоночная артерия	справа	$202,1 \pm 67,5$	$212,8 \pm 39,4$	0,11
	слева	$213,9 \pm 74,1$	$219,8 \pm 61,3$	0,26

Примечание: p - уровень значимости различий значений.

У курильщиков с устойчивой АГ были выявлены изменения: КИСабс.СО₂ ($1,01 \pm 0,22$), ИВ_{СО₂} ($0,64 \pm 0,09$) и НОР_{СО₂} ($7,94 \pm 0,17$) 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, так как в расчет данного коэффициента включены параметры изменения уровня АД. Следует отметить, что еще в 1996г. Silvestrini М. с соавт. [159], используя тест с задержкой дыхания, оценивали изменения скоростных параметров кровотока в средней мозговой артерии с расчетом индекса реактивности у 24 здоровых курильщиков и 24 некурящих лиц, сопоставимых по возрасту и полу. У курящих регистрировали скоростные

показатели кровотока в покое, сразу после курения одной сигареты и через 10, 20, 30 минут после курения. В группе курильщиков индекс реактивности был значительно ниже, чем в контрольной группе сразу после курения и через 10, а также 20 минут после курения. Авторы сделали вывод, что совокупность гемодинамических эффектов, развивающихся в результате курения, может быть предрасполагающим фактором развития цереброваскулярных заболеваний. Но исследования были проведены лишь в остром тесте и у лиц без АГ. Наши данные служат подтверждением влияния системного курения на повреждения ЦВР, которое может объяснять механизмы формирования ССО у курильщиков и их большую частоту встречаемости [380]. Кроме того, снижение цереброваскулярного резерва и ауторегуляторной активности 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 $7,6(5,6-8,4)$, $p=0,002$.

Фундаментальные исследования так же подтверждают повреждение ЭЗВД у курильщиков [262] и в эксперименте показано, что сигаретный дым оказывает острое повреждающее действие на церебральную микроциркуляцию [219, 220], однако до настоящего времени нет клинических данных о комплексных изменениях параметров ЦВР у курильщиков, что мотивировало данное исследование и позволило выявить значительное снижение возможностей резерва и ауторегуляции у курильщиков при гиперкапнии.

5.3.2 Состояние цереброваскулярной реактивности и ауторегуляции периферических артерий у пациентов с АГ и нормальной или избыточной массой тела. Пациенты с АГ включенные в данное исследование ($n=61$) были разделены на 2 группы: пациенты 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 ($52,2\pm 6,8$ и $52,6\pm 7,6$ лет $p=0,64$), продолжительности АГ ($6,2\pm 2,2$ и $6,1\pm 2,9$ лет $p=0,74$); имели соотносимую

толщину ИМК $0,95 \pm 0,11$ мм и $0,96 \pm 0,16$ мм ($p=0,72$), уровень глюкозы натощак $5,2(5,0-5,6)$ ммоль/л и $5,1(4,9-5,5)$ ($p=0,21$). В данный сравнительный анализ не включались пациенты с атеросклерозом, курильщики, пациенты с указанием в анамнезе на нарушения функции дыхания во сне и нарушения углеводного обмена. Параметры ЦВР не имели статистически значимых различий (табл. 19), при соотносимых значениях ОСК экстракраниальных артерий (табл. 20).

Таблица 19. 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.	$0,54-1,14$	$8,56-9,11$	$0,53-1,18$	$8,52-9,16$

Примечания:

1. O₂ – гипероксический тест, CO₂ – гиперкапнический тест;
2. ЛСК – линейная скорость кровотока, КИСабс. - коэффициент изменения скорости абсолютный, КИСотн. - коэффициент изменения скорости относительный, ТСИ - тестовая скорость изменения, ИВ - индекс восстановления, СВ - скорость восстановления, НОР - нормализованный к АД ответ резерва;
3. данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение и минимум-максимум значений;
4. * - $p < 0,05$ и # - $p < 0,01$ - статистически значимые различия при сравнении групп ЗД и пациентов.

Таблица 20. Объемная скорость кровотока в экстракраниальных артериях в группах пациентов с АГ с нормальной и избыточной массой тела

Артерии	Локализация	Пациенты с АГ и нормальной массой тела	Пациенты с АГ и избыточной массой тела	p
Общая сонная артерия	справа	334,2±81,6	311,6±91,4	0,51
	слева	355,1±69,2	349,7±97,1	0,67
Внутренняя сонная артерия	справа	184,1±56,4	182,4±72,6	0,72
	слева	175,1±68,3	181,9±61,4	0,49
Позвоночная артерия	справа	208,9±66,5	210,6±56,5	0,41
	слева	212,9±76,1	224,3±60,3	0,36

Примечание: p - уровень значимости различий значений.

Не было определено статистически значимых различий в исследуемых группах для параметров ЭЗВД: прирост диаметра ПА у пациентов с избыточным весом составлял $6,6 \pm 2,5\%$, с нормальным – $6,2 \pm 2,8\%$ ($p=0,52$) и 95% ДИ коэффициента напряжения сдвига на эндотелии 0,07 (0,05-0,07) и 0,06 (0,05-0,08) соответственно ($p=0,14$).

Brooks S.D. и соавт. в 2015 году в эксперименте на тучных крысах линии Zucker показали, что метаболический синдром ухудшает реактивность и механические свойства стенок церебральных артерий [239]. 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.

5.3.3 Состояние цереброваскулярной реактивности и ауторегуляции периферических артерий у пациентов с АГ и атеросклерозом. В анализ были включены 83 (62% мужчин) пациентов с АГ и признаками атеросклероза СА < 50%. В данный сравнительный анализ не включались пациенты с жалобами на нарушения функции дыхания во сне. 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, курили табак - 24%, мужчин 62%) и 2 группа - стеноз СА Ме 36% и минимум-максимум (30-50)% (n=27, курили табак - 26%, мужчин 70%). Группы были сравнимы по показателям ОСК экстракраниальных артерий (табл. 21).

Таблица 21. Объемная скорость кровотока в экстракраниальных артериях в группах пациентов с АГ и различной степенью стеноза общих сонных артерий

Артерии	Локализация	Пациенты с АГ 1 группы	Пациенты с АГ 2 группы	p
Общая сонная артерия	справа	335,1±82,5	315,6±89,4	0,12
	слева	353,9±65,4	342,7±95,8	0,84
Внутренняя сонная артерия	справа	182,1±30,1	186,4±31,9	0,51
	слева	176,2±68,3	181,6±72,4	0,49
Позвоночная артерия	справа	212,1±42,4	208,8±39,4	0,51
	слева	219,4±54,1	207,8±61,3	0,16

Примечание: p - уровень значимости различий значений.

Статистически значимые различия для исследуемых групп были определены по параметрам КИСабс. О₂ и КИС отн. О₂ (табл. 22) и изменению диаметра Пла при проведении пробы с реактивной гиперемией ΔD в гр.6,9±1,0 и 5,2±0,6 p=0,038. В первой группе не было обнаружено значимой корреляции между параметрами цереброваскулярного резерва (КИСабс. О₂) 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. О₂ и степенью стеноза общей и внутренней СА: r=0,31, p=0,066, r=0,38, p=0,058.

Таблица 22. Показатели ЦВР пациентов с АГ и различной степенью стеноза общих сонных артерий при проведении функциональных нагрузочных тестов

Показатели	Пациенты с АГ 1 группы		Пациенты с АГ 2 группы	
	O ₂	CO ₂	O ₂	CO ₂
КИСабс.	0,93±0,11	1,22±0,26	0,85±0,10*	1,23±0,21
КИСотн., %	-6,74±2,12	24,12±4,02	-4,61±1,49*	23,69±1,71
ТСИ ЛСК, см/с за 1 мин	6,72±2,24	14,29±4,36	6,58±1,81	13,82±4,85
ИВ ЛСК	0,87±0,12	0,82±0,16	0,84±0,11	0,76±0,18
СВ ЛСК, см/с за 1 мин	1,54±0,25	18,22±5,29	1,57±0,26	18,12±5,21
НОР, ед.	0,53-1,16	8,55-9,12	0,52-1,20	8,56-9,17

Примечания:

1. O₂ – гипероксический тест, CO₂ – гиперкапнический тест;
2. ЛСК – линейная скорость кровотока, КИСабс. - коэффициент изменения скорости абсолютный, КИСотн. - коэффициент изменения скорости относительный, ТСИ - тестовая скорость изменения, ИВ - индекс восстановления, СВ - скорость восстановления, НОР - нормализованный к АД ответ резерва;
3. данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение и минимум-максимум значений;
4. * - статистически значимые различия, где $p < 0,05$.

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 - $r=0,31$, $p=0,041$. Условная 30% точка разделения по величине стенозирования СА 2-х групп, в данном исследовании явилась точкой отсечения, которая было выделена по графикам распределения значений, что, вероятно, свидетельствует о формировании атеросклеротического процесса, сопряженного со снижением вазодилатирующей способности эндотелия, и вероятно, связанное с этим нарушение ЦВР. Данное деление демонстрирует значимость поражения атеросклерозом артерий при

стенозе СА более 30%, как центральных, так и периферических с проявлением их функциональной недостаточности. Полученные данные нуждаются в оценке с помощью дополнительных проспективных исследований с большим количеством участников и проверкой значимости риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Иллюстрацией высокой практической значимости и необходимости изучения сосудистой реактивности и определения степени ее повреждения является приведенный ниже 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 тяжелым гемодинамически значимым атеросклерозом коронарных артерий, верифицированным методом коронароангиографии ($n=34$). 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 (Леркамен, Berlin-Chemie Menarini) 5-10 мг в течение 4-7 дней, затем проводилось повторная оценка ЭЗВД ЛА. При сравнении групп не было выявлено значимых различий антропометрических, клинических и лабораторных данных (табл. 23).

Таблица 23. Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

Показатели	1 группа	2 группа	2а группа
Возраст, лет	59,3±6,1	58,9±10,2	57,8±11,2
Окружность талии, см	98,6±12,5	92,4±8,9	91,5±9,9
Глюкоза, ммоль/л	5,6±0,6	5,8±0,8	5,6±0,6
Холестерин, ммоль/л	6,2±1,1	6,6±1,5	6,8±1,3
САД офисное, мм рт.ст.	136,0±14,2	140,5±12,4	142,5±13,5
ДАД офисное, мм рт.ст.	94,1±12,4	92,9±8,5	91,9±7,4
ТМЖП ЛЖ, мм	11,2±1,6	11,7±1,5	11,9±1,6
Диаметр лучевой артерии, мм	2,6±1,1	2,8±0,9	2,8±0,9
ТЗС ЛЖ, мм	11,6±1,3	11,1±2,0	11,6±1,9
ИММ ЛЖ, г/м ²	101,7±18,5	97,6±23,1	100,4±21,3

Примечание: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ТМЖП – межжелудочковая перегородка, ЛЖ – левый желудочек, ТЗС – толщина задней стенки, ИММ – индекс массы тела.

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.18) и выявлено значимое различие уровней концентрации оксида азота артериальной крови при интраоперационном исследовании ($p=0,032$) (рис. 19).

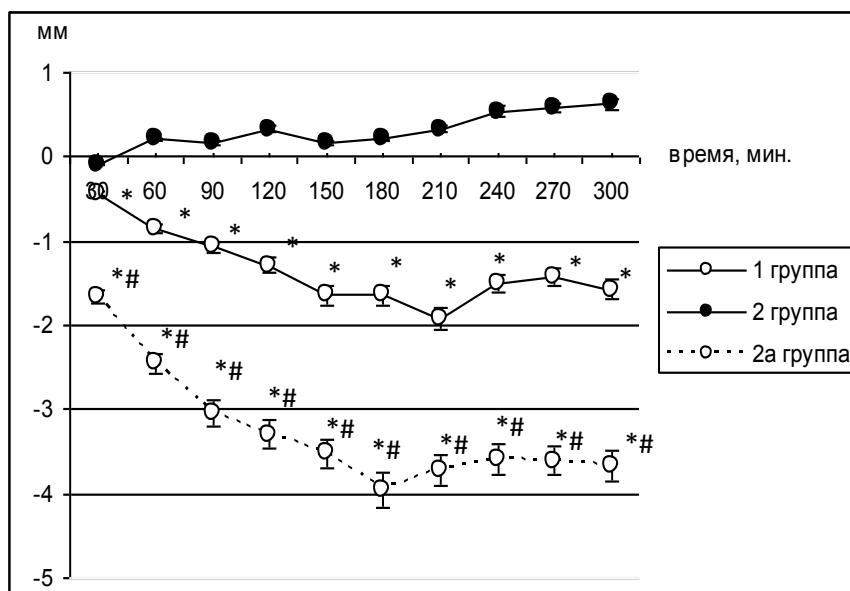


Рисунок 18. Изменение тонуса сегмента радиальной артерии у пациентов исследуемых групп в эксперименте *in situ*.

Примечание: по оси ординат - изменение напряжения сегмента сосуда в мм, по оси абсцисс - длительность исследования.

* - $p < 0,001$ достоверность различий по сравнению с 1 группой, # - $p < 0,001$ достоверность различий по сравнению со второй группой.

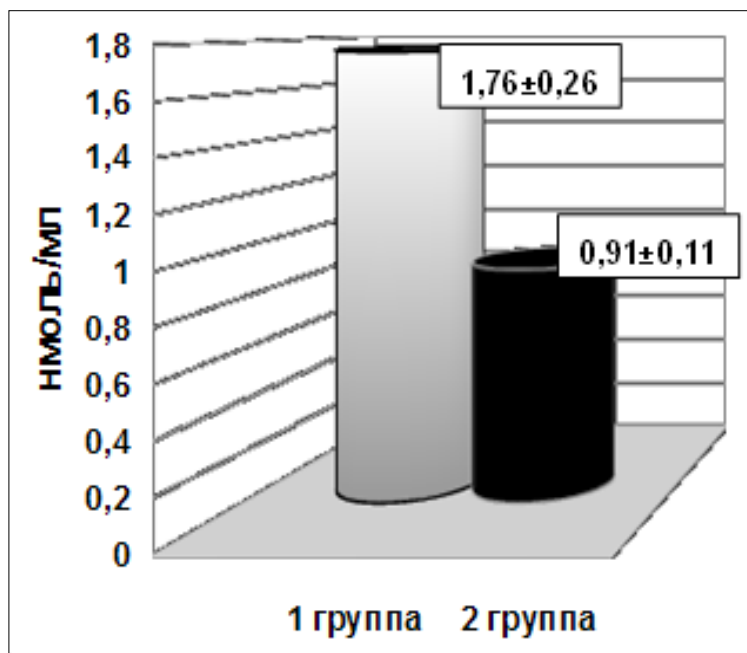


Рисунок 19. Концентрация оксида азота в артериальной крови пациентов исследуемых групп, взятой интраоперационно непосредственно из лучевой артерии.

В группе 2а, с выявленной исходно сниженной вазодилататорной активностью ЛА - $\Delta D = 4,36 \pm 1,89\%$, она значимо увеличилась при лечении лерканидипином (2,5-5 мг/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. У одного пациента не наблюдалось ответной реакции на лечение, 1 пациент предъявлял жалобы на кратковременную головную боль после приема препарата, от отмены или замены препарата отказался, других побочных явлений не наблюдали. Была выявлена значимая связь между параметрами тонической способности сегмента ЛА (95%ДИ 0,99-0,09 мм) 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 возраста и веса пациентов, как наиболее значимых для данных групп пациентов: $R = 0,87$, $F = 7,2$, $\beta_{\text{возраст}} = 0,11$, $\beta_{\text{вес}} = -0,12$, $\beta_{\text{тонус}} = -0,86$ $p = 0,015$. Не было выявлено значимой корреляции между показателями тонуса радиальной артерии и концентрацией оксида азота NOm (95%ДИ 1,37-0,95 нмоль/мл) $r = -0,74$ $p = 0,056$, но коэффициент корреляции был достаточно высоким.

Клинический пример 1. Больной Б. 48 лет с давностью ИБС с 2003 года, с момента перенесенного инфаркта миокарда ЛЖ. При ангиографическом исследовании выявлены множественные поражения коронарных артерий. Рекомендовано выполнение операции АКШ с наложением 3-х сосудистых шунтов. Было установлено, что после теста с реактивной гиперемией диаметр ЛА увеличился на 11,68%. По результатам исследования было рекомендовано использовать ЛА в качестве сосудистого шунта. У данного пациента операция АКШ прошла в плановом порядке. Интраоперационное обследование показало хорошее функционирование артериального шунта ($T = -5$ мм). Пациент выписан из стационара со значительным улучшением.

Клинический пример 2. Больной К. 53 лет с давностью ИБС с 2005 года. Рекомендовано выполнение операции АКШ с наложением 3-х сосудистых шунтов. После теста с РГ диаметр артерии у данного пациента увеличился лишь на 1,84%. При проведении операции АКШ у пациента произошло стойкое

спазмирование фрагмента ЛА $T=0,08$. План операции был изменен и в качестве шунта использована вена. Операция закончилась успешно, пациент выписан из стационара с сохраняющимися приступами стенокардии.

Клинический пример 3. Больной Е. 60 лет с давностью ИБС с 2001 года, с момента перенесенного инфаркта миокарда ЛЖ. При ангиографическом исследовании выявлены множественные поражения коронарных артерий. Рекомендовано выполнение операции АКШ с наложением 3-х сосудистых шунтов. После теста с РГ прирост диаметра ЛА составил всего $\Delta D=3,8\%$, через 1 неделю лечения лерканидипином в дозе 5мг/сут. он увеличился более чем в 2 раза до 9,41%. Достигнутый результат позволил рекомендовать ЛА к использованию в качестве сосудистого шунта. При проведении операции АКШ у пациента не было спастической реакции фрагмента ЛА ($T=-4$ мм). Операция закончилась успешно, пациент выписан из стационара с улучшением без эпизодов стенокардии.

Таким образом, исследование периферической ауторегуляции путем оценки изменения диаметра ЛА при УЗИ до и после проведения теста с реактивной гиперемией, позволяет на этапе предоперационной подготовки определить функциональную состоятельность сосуда и целесообразность его использования в качестве кондуита при операции АКШ, что также подтверждалось определением статистически значимой корреляцией между параметрами ультразвукового исследования ЭЗВД ЛА и состоянием тонуса артерии в интра- и ближайшем послеоперационном периодах. Увеличение диаметра ЛА более чем на 8% свидетельствует о способности к вазодилатации, что подтверждается интраоперационной регистрацией нормального уровня оксида азота и последующим снижением тонуса фрагмента ЛА. Увеличение диаметра артерии на меньшее число процентов свидетельствует о плохом функциональном состоянии сосуда и соответственно не целесообразности его использования в качестве кондуита при операции АКШ.

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 в артериях. 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%. В то же время, было обнаружено, что только увеличение массы тела пациента без часто 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. Данный установленный факт позволяет полагать, что извращенный тип реакции формируется при более неблагоприятном течении гипертонии. В целом, факт обнаружения корреляций между уровнем АД и параметрами его суточного

индекса с показателями не только ЦВР, но и эндотелий определяющей вазодилататорной функцией резистивных артерий всего организма, позволяет сделать обоснованное заключение - более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений при повышении АД и нарушении его суточного ритма реализуется и 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 сугубо теоретическое значение, но и может иметь выход в широкую медицинскую практику кардиолога и хирурга 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 вазодилататорной функции артерии и высокой готовности к спазму шунта, что позволяет прогнозировать исход операции и успешность реваскуляризации миокарда.

Глава 6. Цереброваскулярная реактивность и ауторегуляция кровотока в периферических артериях в отдельных группах пациентов с АГ (результаты исследований, обсуждение и заключение)

6.1 Состояние цереброваскулярной реактивности и ауторегуляции кровотока в периферических артериях у пациентов АГ молодого возраста

Для выполнения данного фрагмента исследования были сформированы 2 группы – группа пациентов с АГ молодого возраста (группа АГ) и группа сравнения (группа ЗД). В группу АГ были включены 32 пациента. Критерии включения: возраст 18-36 лет; жалобы на повышение АД в течение последних 3-х лет (0,8-3,4 года); периодические головокружения и головная боль с преимущественной локализацией в височной и теменной областях. Молодые пациенты с АГ не имели на момент исследования существенных повреждений органов мишеней: ГЛЖ – 0%, увеличение ИМК более 0,9мм – 3.2%, атеросклероз сосудов 0%, снижение СКФ (MDRD) - 0%; и осложнений: острые нарушения мозгового и коронарного кровообращения - 0%. В группу сравнения было отобрано 27 ЗД по критериям возраста и технической возможности визуализации СМА. ЗД не отличались от основной группы по функциональным показателям внешнего дыхания: минутный объем дыхания составлял 4,86 и 4,98 л/мин, $p=0,62$; ЧД - 12,3 и 12,6 дых.дв./мин, $p=0,49$.

Не было выявлено значимых различий распространенности факторов риска между ЗД и пациентами: курение 22,2% и 21,4% $\chi^2=0,03$, $p=0,86$; отягощенная наследственность по ССЗ 3,7% и 6,3%, $\chi^2=0,42$, $p=0,56$; избыточный вес - 15,2% и 16,9%, $\chi^2=0,15$, $p=0,70$, ИМТ 26 (24-31) и 27 (26-32), $p=0,07$. Пациенты исследуемых групп имели значимые различия по уровню офисного АД 122/74 (118-134/62-82) и 148/92 (141-156/86-98 мм рт.ст.) $p=0,002/0,006$, что было условием разделения групп для исследования. В исследовании у молодых пациентов с АГ в сравнении с контрольной группой ЗД не было выявлено различий показателей объемной скорости кровотока в экстракраниальных артериях (табл. 24) и ЛСК СМА: $62,2 \pm 12,6$ см/с, $69,4 \pm 9,6$ см/с $p=0,32$.

Таблица 24. Объемная скорость кровотока в экстракраниальных артериях в группах молодых здоровых добровольцев и пациентов с артериальной гипертензией

Артерии	Локализация	Группа ЗД	Группа АГ	p
Общая сонная артерия	справа	336,8±82,5	310,5±92,6	0,62
	слева	356,9±68,2	348,4±94,6	0,69
Внутренняя сонная артерия	справа	181,6±56,9	184,8±69,4	0,43
	слева	176,2±65,9	184,4±81,4	0,59
Позвоночная артерия	справа	208,4±66,4	210,7±55,9	0,41
	слева	212,7±76,4	124,3±58,6	0,51

Примечания: ЗД – здоровые добровольцы,

p – коэффициент значимости различий.

Результаты сравнительного исследования ЦВР молодых пациентов с АГ и ЗД при проведении функциональных нагрузочных тестов приведены в таблице 25. 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 статистически значимые различия НОР. Как и ожидалось, этот коэффициент у пациентов даже в начале формирования АГ различается в результате значительно более активного реагирования на гиперкапнию подъемом АД.

Была выявлена слабая статистически значимая разница ЭЗВД плечевой артерии между группами ЗД и молодых пациентов с АГ – 10,2±4,8% и 8,8±4,9% p=0,071; не были обнаружены различия показателей ЭНВД - 17,8±2,6% и 16,6±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 ответ на изменение напряжение сдвига на эндотелии равном $\Delta\tau=0,078\pm0,018$.

Таблица 25. Параметры цереброваскулярной реактивности при проведении функциональных нагрузочных тестов в группах молодых здоровых добровольцев и пациентов с артериальной гипертензией

Параметры	Здоровые добровольцы		Молодые пациенты с АГ	
	O ₂	CO ₂	O ₂	CO ₂
КИСабс.	0,79±0,16	1,53±0,23	0,91±0,09*	1,43±0,33
КИСотн., %	-19,90±4,13	52,29±13,94	-16,52±2,30*	42,29±9,92
ТСИ ЛСК, см/с 1 мин	8,99±1,61	19,71±5,42	6,24±1,12*	19,12±7,46
ИВ ЛСК	1,12±0,11	0,97±0,12	1,10±0,10	0,95±0,17
СВ ЛСК, см/с 1 мин	2,59±0,54	18,27±4,28	1,93±0,76	18,84±5,28
НОР, ед.	1,10-2,86	5,26-8,14	0,54-1,12**	8,56-9,03*

Примечания:

1. O₂ – гипероксический тест, CO₂ – гиперкапнический тест, ЛСК – линейная скорость кровотока, КИСабс. - коэффициент изменения скорости абсолютный, КИСотн. - коэффициент изменения скорости относительный, ТСИ - тестовая скорость изменения, ИВ - индекс восстановления, СВ - скорость восстановления, НОР - нормализованный к АД ответ резерва;
2. данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение и минимум-максимум значений; * - p<0,05, ** - p<0,01 значимость различий при сравнении групп ЗД и пациентов с АГ.

Подтверждением преимущества предлагаемого способа оценки ЦВР и наличия различий у ЗД и у пациентов молодого возраста служат и клинические примеры обследования.

Пример 1. Доброволец С., 34 года, неврологических жалоб не предъявлял. При ТКДС СМА - были получены следующие результаты: пиковая систолическая скорость V_{ps} кровотока 107,2 см/с, конечная диастолическая скорость кровотока (V_{ed}) 54,3 см/с, средняя скорость кровотока за сердечный цикл (ТАМХ) 72,9 см/с, что соответствовало норме, но не позволяло судить о состоянии компенсаторно-приспособительных механизмов, которые адаптируют сопротивление МА к меняющемуся перфузионному давлению, химизму крови и повышенной активности мозга, обеспечивая функциональную устойчивость системы мозгового кровообращения. При исследовании ЦВР согласно предлагаемому способу были получены следующие результаты. Гипероксическая реакция: КИСабс. O₂= 0,81,

КИСотн. $O_2 = -19\%$, ТСИ ЛСК $O_2 = 5,2$ см/с за 1 мин, ИВ ЛСК $O_2 = 1,2$, СВ ЛСК $O_2 = 2,9$ см/с за 1 мин, НОР $O_2 = 1,12$ ед. Гиперкапническая реакция: КИСабс. $CO_2 = 1,36$, КИСотн. $CO_2 = 46\%$, индекс ТСИ ЛСК $CO_2 = 5,1$ см/с за 1 мин, ИВ ЛСК $CO_2 = 0,98$, СВ ЛСК $CO_2 = 12,49$ см/с за 1 мин НОР $CO_2 = 6,17$ ед.

Пример 2. Пациент К. с АГ 2 степени, 35 лет, проходил клиническое обследование там же. Неврологических жалоб не предъявлял. При ТКДС СМА: $V_{ps} = 103,0$ см./с, $V_{ed} = 33,1$ см./с, ТАМ = 55,9 см./с, что соответствовало норме. Компьютерная томография головного мозга не выявила органических изменений. С целью оценки ЦВР было проведено исследование согласно предлагаемому способу. Были получены следующие результаты: КИСабс. $O_2 = 0,93$, КИСотн. $O_2 = -7,0\%$, ТСИ ЛСК $O_2 = 4,1$ см/с за 1 мин, ИВ ЛСК $O_2 = 0,76$, СВ ЛСК $O_2 = 1,02$ см/с за 1 мин, НОР $O_2 = 2,24$ ед. КИСабс. $CO_2 = 1,42$, КИСотн. $CO_2 = 42\%$, индекс ТСИ ЛСК $CO_2 = 5,1$ см/с за 1 мин, ИВ ЛСК $CO_2 = 0,98$, СВ ЛСК $CO_2 = 12,49$ см/с за 1 мин, НОР $CO_2 = 1,24$ ед. Полученные данные не соответствовали групповым показателям ЦВР при гипероксии ЗД и соответствовали при гиперкапнии.

Таким образом, несмотря на отсутствие различий показателей объемной скорости кровотока в экстракраниальных артериях и ЛСК в группах ЗД и молодых пациентов с АГ при стандартных исследованиях МК, оценка ЦВР с помощью предлагаемого метода позволяет на ранних стадиях выявить уязвимость системы поддержания постоянства МК у пациентов с АГ. Предлагаемый для исследований, коэффициент НОР позволил выявить разнонаправленные нарушения адаптивных возможностей артерий ГМ на ранних этапах формирования гипертонии.

Среди пациентов молодого возраста 11 человек (1 группа) – по данным СМАД имели нормальные значения: среднесуточное – $124,2 \pm 7,7 / 72,2 \pm 6,4$ мм рт.ст., среднедневное $132,6 \pm 6,2 / 84,2 \pm 9,4$ 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 суточного мониторингирования (среднесуточное – $136,2 \pm 8,6 / 86,4 \pm 12,3$ мм рт.ст., среднедневное $144,6 \pm 5,6 / 88,6 \pm 9,2$ мм рт.ст.) и офисные значения $147,1 \pm 6,4 / 93,3 \pm 6,1$ мм рт.ст. Повышенная утомляемость, снижение работоспособности встречались в 1,6 раза чаще (у 86% больных) в группе с устойчивым повышением АД, по сравнению с

лицами, страдающими АГ только по данным офисного контроля АД ($p<0,05$). Периодические приступы головокружения отмечались у 32,6% больных из 2-й группы, что 1,3 раза чаще, чем у пациентов группы сравнения ($p<0,05$). Среди пациентов обеих групп не выявлено различий типов цефалгий (давящего или распирающего характера), но отмечены различия в локализации (боли в затылочной области 21% и 74% соответственно). Данные сравнительного исследования показателей ЦВР в группах молодых ЗД и пациентов с АГ: с повышением только офисных значений АД (1 группа) и устойчивых повышениях АД (2 группа) по данным СМАД представлены в таблице 26.

Таблица 26. 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 RIотн.	-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#

Примечания:

1. O₂ – гипероксический тест, CO₂ – гиперкапнический тест;
2. КИСабс. - коэффициент изменения скорости абсолютный, КИСотн. - коэффициент изменения скорости относительный, КИ RIотн. – коэффициент изменения резистивного индекса относительный, ИВ - индекс восстановления, ЛСК – линейная скорость кровотока, НОР - нормализованный к АД ответ резерва;
3. данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение и минимум-максимум значений;
4. * - $p<0,05$ значимость различия: при сравнении здоровых добровольцев и групп 1 или 2, # - $p<0,05$ при сравнении параметров между группами 1 и 2.

У пациентов 1-й группы 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.

Таким образом, полученные данные позволяют утверждать, что у пациентов с непродолжительным стажем заболевания и устойчивым повышением АД (по данным СМАД) формируются разнонаправленные нарушения ЦВР. Тогда как при анализе повышенного офисного АД были выявлены только однонаправленные нарушения при гипероксическом тесте, что, вероятно, отражает стадийность формирования нарушений ЦВР начинающихся с гипероксического компонента регуляции. Гиперкапнический компонент, детерминированный генетически, как высоко устойчивый и направленный на активную защиту головного мозга при повышении концентрации CO_2 артериальной крови [90, 185, 349] повреждается лишь при устойчивых повышениях АД, выявляемых методом СМАД. Данный выявленный факт может быть объяснением этапного развития сосудистых повреждений головного мозга при АГ. Решающее значение имеет время и постоянство стрессового воздействия повышенного АД, когда ЦВР существует в условиях чрезмерного напряжения резервных ауторегуляторных возможностей. В этом случае устойчивые повышенные значения АД, которые выявляются при СМАД, отражают стабильность гипертензивной реакции и вполне понятными и логичными становятся данные клинических проспективных наблюдений, где было показано, что показатели СМАД в большей степени коррелируют с риском развития инсультов и когнитивных нарушений [85, 86, 140, 293, 280, 344], чем офисные значения. Это также объясняет значение показателей СМАД для стратификации риска острых и хронических нарушений мозгового кровотока у больных с АГ.

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 [60, 13] 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.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о раннем формировании изменений ЦВР, которые сопряжены с МРТ признаками дисциркуляторных нарушений в структуре ГМ у части пациентов уже в молодом возрасте и с малой продолжительностью заболевания, что с одной стороны объясняет причины возникновения жалоб, соответствующих диагнозу «начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга» [16], с другой стороны объясняют механизмы «омоложения» инсультов. Данное предположение имеет основание, но требует проведения дополнительных проспективных наблюдений.

6.2 Состояние цереброваскулярной реактивности и ауторегуляции кровотока в периферических артериях у пациентов с АГ и синдромом ночного апное/гипопное

По результатам полисомнографического исследования в зависимости от наличия критериев СОАГС было сформировано две исследуемые группы. В группу АГ+СОАГС вошли больные с АГ в сочетании с эпизодами апное/гипопное сна (45 пациентов, из них 26 мужчин и 19 женщин) легкой и средней степеней тяжести СОАГС. Группу сравнения (АГ) составили больные с АГ без нарушений дыхания во время сна (42 пациента, из них 23 мужчины и 19 женщин). Группа сравнения была выбрана из общего числа обследованных пациентов с АГ, соотносимых по антропологическим показателям. Характеристика больных основной группы и группы сравнения представлена в таблице 27. Из таблицы видно, что группы были сопоставимы по возрасту, длительности АГ, уровню

холестерина. У пациентов группы СОАГС масса тела и ИМТ были несколько выше по сравнению с пациентами без СОАГС.

Таблица 27. Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп: АГ в сочетании с синдромом обструктивного апноэ/гипопное сна и пациентов с АГ

Показатели	Группы пациентов		p
	АГ+СОАГС	АГ	
Возраст, лет	47,4±8,5	47,8±10,5	0,84
Рост, см	175,7±8,5	172,3±9,5	0,057
Вес, кг	102,8±17,1	95,7±18,2	0,062
Индекс массы тела, кг/м ²	33,3±4,6	31,7±4,8	0,080
Окружность талии, см	109,6±12,5	98,8±15,0	0,041
Индекс апноэ/гипопноэ, эп./ч	42,8±33,8	0	0,000
Длительность АГ, лет	10,6±7,5	12,1± 8,6	0,56
Общий холестерин, ммоль/л	6,0±0,9	5,9±0,9	0,82

Примечание: СОАГС - синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна; эп./ч - эпизодов/час, p - уровень значимости различий значений

Для данного анализа пациенты из группы АГ исходно подбирались той же возрастной категории и равным уровнем офисного АД, что и в группе АГ+СОАГС. При СМАД (табл. 28) было обнаружено, что у пациентов из группы АГ+СОАГС при соотносимых уровнях среднедневного АД, уровни АД, временного индекса и ЧСС в ночные часы были значимо выше, чем у больных без нарушений дыхания во сне. Было обнаружено статистически значимое учащение ЧСС в группе пациентов АГ+СОАГС, как в дневной, так и в ночной период времени ($p=0,003$), что обусловлено более выраженной симпатoadреналовой активацией у пациентов с нарушениями дыхания особенно ее активацией во время эпизодов апноэ/гипопное.

Показатели объемных скоростей в интракраниальных артериях в исследуемых группах значимо не различались (табл. 29).

Таблица 28. Показатели АД в группах пациентов АГ в сочетании с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна и АГ

Показатели	Группы пациентов		р
	АГ+СОАГС	АГ	
Офисное САД, мм рт.ст.	150,6±11,8	149,4±16,6	0,21
24-САД, мм рт.ст.	141,8±11,6	142,9±13,5	0,61
24-ДАД, мм рт.ст.	86,0±8,2	84,6±10,0	0,28
24-ВИ САД, %	61,8±13,5	57,8±11,2	0,12
Среднедневное САД, мм рт.ст	146,3±11,0	142,7±13,7	0,09
Среднедневная ЧСС, уд/мин	83±11	76±11	0,003
Среднедневное ВИ САД, %	61,5±12,3	59,2±19,6	0,08
Среднедневное ВИ ДАД, %	49,1±25,8	38,6±30,6	0,07
Средненочное САД, мм рт.ст	132,7±15,4	122,7±15,2	0,009
Средненочная ЧСС, уд/мин	70±4	62±9	0,003
СИ САД, %	11,4±2,3	16,8±2,6	0,011
24-SD ДАД, %	12,6±2,4	11,8±2,0	0,08
Ночь- SD САД, %	14,3±3,3	13,0±2,6	0,03

Примечание: СОАГС - синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, оф. – офисное, 24 – средние показатели за 24 часа, Ср. – среднее значение, ВИ – временной индекс, СИ – суточный индекс, SD – вариабельность; р - уровень значимости различий значений.

Таблица 29. Объемная скорость кровотока в экстракраниальных артериях в группах пациентов АГ в сочетании с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна и АГ

Артерии	Локализация	Группы пациентов		р
		АГ+СОАГС	АГ	
Общая сонная артерия	справа	336,8±82,5	310,5±92,6	0,62
	слева	356,9±68,2	348,4±94,6	0,69
Внутренняя сонная артерия	справа	181,6±56,9	184,8±69,4	0,43
	слева	176,2±65,9	184,4±81,4	0,59
Позвоночная артерия	справа	208,4±66,4	210,7±55,9	0,41
	слева	212,7±76,4	124,3±58,6	0,51

Примечание: СОАГС - синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, р - уровень значимости различий значений, р – коэффициент значимости различий.

При исследовании ЦВР, во время проведения тестов, исследователи обратили внимание, что у пациентов группы АГ+СОАГС наблюдается парадоксальная реакция чрезмерного увеличения скоростных показателей во время гиперкапнического теста со статистически значимыми их отличиями на высоте теста (рис. 20).

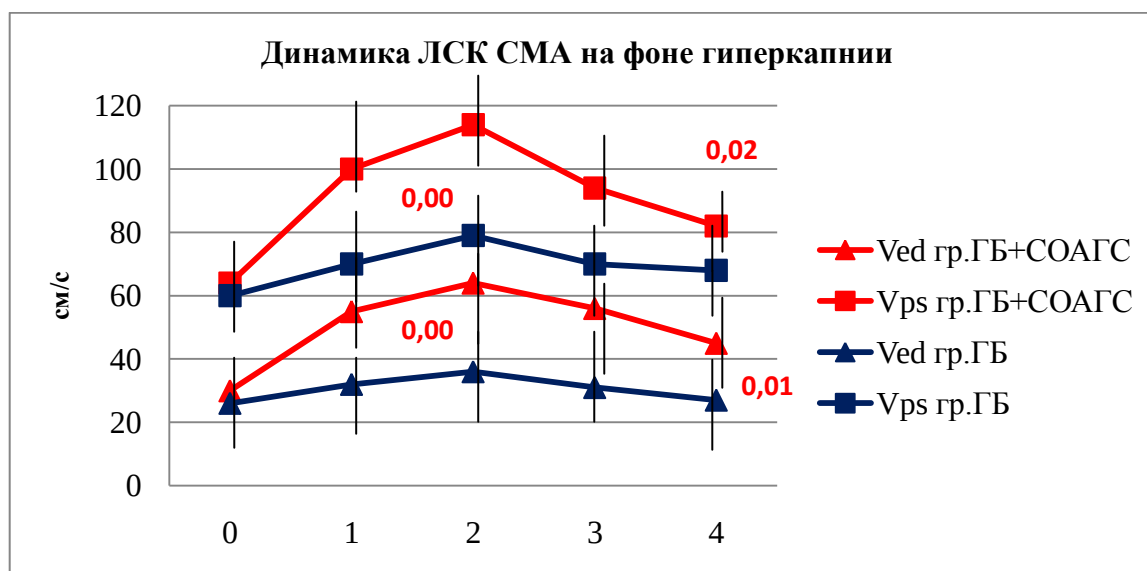


Рисунок 20. Динамика линейной скорости кровотока средней мозговой артерии на фоне гиперкапнии.

Примечание: Vps – систолическая скорость; Ved – диастолическая скорость.

При исследовании показателей кровотока в СМА выявлены значимые различия на фоне гиперкапнического теста на 4 минуте. Этот период характеризует фазу восстановления ауторегуляторных реакций артерий ГМ. Данные полученные в группе пациентов АГ+СОАГС свидетельствовали о замедлении ауторегуляторных восстановительных процессов по сравнению с группой пациентов с АГ: ТАМХ - $35,3 \pm 12,8$ и $24,7 \pm 11,2$ см/с ($p=0,031$). Соответственно, обнаружен ряд существенных различий показателей ЦВР в группах АГ+СОАГС и АГ - (усредненная по времени максимальная скорость ТАМХ CO_2 на высоте теста была $70,36 \pm 21,83$ и $45,75 \pm 22,41$ см/с ($p=0,004$)). 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. 30, 31). При сравнении НОР в исследуемых группах, было выявлено высоко значимое статистическое различие, что объясняется тем, что у пациентов с АГ+СОАГС математически большая разница ЛСК умножается на большую разницу АД во время гиперкапнического теста.

Таблица 30. Показатели цереброваскулярной реактивности при проведении гипероксического теста в исследуемых группах: пациентов АГ в сочетании с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна и АГ

Показатели	Группы пациентов		p
	АГ+СОАГС	Группа АГ	
КИСабс.	0,97±0,13	0,90±0,16	0,062
КИСотн., %	-4,18±2,03	-8,11±2,87	0,071
ТСИ ЛСК, см/с 1 мин	5,11±1,13	7,24±1,11	0,084
ИВ ЛСК	0,80±0,16	0,82±0,18	0,383
СВ ЛСК, см/с 1 мин	1,71±0,28	1,81±0,21	0,262
НОР, ед.	0,54-1,12	0,58-1,22	0,191

Примечания:

1. ЛСК – линейная скорость кровотока, КИСабс. - коэффициент изменения скорости абсолютный, КИСотн. - коэффициент изменения скорости относительный, ТСИ - тестовая скорость изменения, ИВ - индекс восстановления, СВ - скорость восстановления, НОР - нормализованный к АД ответ резерва;
2. данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение и минимум-максимум значений;
3. p – коэффициент значимости различий.

При оценке состояния эндотелий зависимой вазодилатации ПЛА выявлено статистически значимое различие показателей реактивности периферической артерии в группах АГ и АГ+СОАГС: 7,2±2,1% и 5,1±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 31. Показатели цереброваскулярной реактивности при проведении гиперкапнического теста в исследуемых группах: пациентов АГ в сочетании с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна и АГ

Показатели	Группы пациентов		р
	АГ+СОАГС	Группа АГ	
КИСабс.	1,67±0,36	1,25±0,23	0,021
КИСотн., %	65,51±3,95	25,03±6,43	0,009
ТСИ ЛСК, см/с за 1 мин	19,20±3,21	13,12±3,92	0,041
ИВ ЛСК	0,85±0,20	0,87±0,09	0,031
СВ ЛСК, см/с за 1 мин	16,12±4,28	18,72±5,24	0,060
НОР, ед.	12,86-20,72	8,61-9,02	0,002

Примечания:

1. ЛСК – линейная скорость кровотока, КИСабс. - коэффициент изменения скорости абсолютный, КИСотн. - коэффициент изменения скорости относительный, ТСИ - тестовая скорость изменения, ИВ - индекс восстановления, СВ - скорость восстановления, НОР - нормализованный к АД ответ резерва;
2. данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение и минимум-максимум значений, р - уровень значимости различий значений.

Таким образом, проведенное исследование позволило впервые выявить особенности нарушений ауторегуляции тонуса церебральных и периферических артерий у больных с АГ в сочетании с СОАГС. Выявлена усиленная реакция мозгового кровотока на гиперкапнические стимулы, что, вероятно, обусловлено повторными эпизодами гипоксии ГМ в ночные часы и вызывает избыточную стимулированную реакцию усиления кровотока. Что, в свою очередь, может приводить к острому и внезапному нарушению гомеостатического диапазона с увеличением объемного кровотока ГМ и формированию гипертензивной энцефалопатии у пациентов с нарушением дыхания во сне раньше, чем у пациентов без нарушения данной функции. Представляется логичным, что усиление ответа на повышение концентрации CO₂ крови (усиленный гемодинамический поток) сопряженные с нарушением эндотелиальной вазодилататорной функции (при снижении способности артерии к

компенсаторному расширению) по типу гиперреактивных реакций ЦВР, могут лежать в основе патофизиологических механизмов развития ОНМК у пациентов с АГ в сочетании с СОАГС и определять повышенный риск церебральных сосудистых осложнений для данной группы пациентов [120, 256, 380].

6.3 Состояние цереброваскулярной реактивности и ауторегуляции кровотока в периферических артериях у пациентов с резистентной формой артериальной гипертензии

Для проведения данного раздела исследования был проведен скрининг 135 пациентов с РАГ, находящихся на лечении в клиниках НИИ кардиологии. Из исследования были исключены: 43 пациента с сахарным диабетом, 10 пациентов с документированными нарушениями мозгового кровообращения в бассейне СМА, 9 человек со значимой асимметрией кровотока или неудовлетворительной визуализацией СМА, отсутствием данных СМАД.

Таким образом, в исследование было включено 73 пациента с резистентной артериальной гипертензией на фоне комбинированной фармакотерапии. Данная группа пациентов представляла отдельный объект исследования, так как оценку реактивности артерий проводили на фоне текущего многокомпонентного лечения. В исследование, одобренное Этическим Комитетом и утвержденное на заседании ученого совета ФГБНУ «НИИ кардиологии» г. Томска, включались пациенты, подписавшие дополнительное добровольное информированное согласие для участия в проспективных исследованиях NCT01499810 и NCT02667912 и по протоколу Global SYMPLICITY Registry NCT01534299 (www.ClinicalTrials.gov). Группа сравнения состояла из 18 здоровых добровольцев, соответствующих по возрасту и полу.

В группах пациентов и ЗД не было выявлено значимых различий по данным антропометрии: средний возраст исследуемых групп пациентов РАГ и ЗД составлял $52,1 \pm 8,9$ и $48,7 \pm 10,2$ лет, $p=0,12$; индекс массы тела (ИМТ) – $32,9 \pm 6,2$ и $29,8 \pm 5,2$ кг/м², $p=0,29$. В среднем пациенты принимали 4,0 группы антигипертензивных препаратов, включая диуретик. В группу входили пациенты с высокой степенью гипертензии, без нарушения функции почек и умеренным

нарушением ДФ ЛЖ на фоне сформировавшейся гипертрофии левого желудочка. Следует отметить, что данная группа пациентов характеризовалась высокой распространенностью факторов риска ССО и обширным диапазоном поражений органов мишеней. В частности, избыточная масса тела наблюдалась у 74% пациентов, ГЛЖ была выявлена у 60% пациентов: у 27% мужчин (n=20) и 33% женщин (n=24); утолщение ИМК – у 86,6%; с формированием атеросклероза СА – 65,9%; верифицированная ИБС – 27%; инфаркты миокарда в анамнезе – 4%; признаки ХПН легкой степени - 6,8%. Общая характеристика параметров пациентов, анализируемой группы представлена в таблице 32.

Таблица 32. Клиническая характеристика пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Параметры	Группа РАГ
Количество принимаемых групп медикаментов, шт.	4,0 (3; 7)
Офисное САД, мм рт.ст.	174,4±21,3
Офисное ДАД, мм рт.ст.	102,2±15,4
Офисная ЧСС, уд./мин	72,3±9,5
Средне суточное САД, мм рт.ст.	159,3±18,6
Средне суточное ДАД, мм рт.ст.	93,4±16,4
Средне суточная ЧСС, уд./мин	69,6±10,2
Вариабельность САД, мм рт.ст.	17,4±4,3
Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	12,9±3,6
Суточный индекс САД, %	6,0 (-10,0;23,0)
Суточный индекс ДАД, %	11,0 (-9,0;30,0)
Временной индекс 24-САД, %	91,5 (32,0;100,0)
Временной индекс 24-ДАД, %	75,5 (1,0;100,0)
Масса миокард ЛЖ, г	241,0 (524,0;104,0)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	80,30±15,44
Величина интимо-медиального комплекса, %	1,12 (0,86;1,19)
Стенозирование сонных артерий, %	26,4±12,4

Примечание: значения представлены как среднее ± стандартное отклонение или медиана (минимум; максимум).

Группы пациентов с РАГ и ЗД по условиям исследования значительно различались по уровню АД (АД ЗД – $124 \pm 12,4 / 68 \pm 12,1$ мм рт.ст. $p=0,000$). При оценке общего мозгового кровотока у ЗД и пациентов с РАГ не было выявлено значимых изменений объемных скоростей кровотока по основным экстракраниальным магистральным артериям головы (табл. 33) и отмечалось слабо значимое ускорение кровотока по СМА у пациентов с РАГ: ТАМХ СМА ЗД = $67,3 \pm 18,4$ см/с и ТАМХ пациентов с РАГ = $81,3 \pm 22,6$ см/с, $p=0,064$.

Таблица 33. Объемная скорость кровотока в экстракраниальных артериях в группах здоровых добровольцев и пациентов с резистентной АГ

Артерии	Локализация	Группы		p
		ЗД	РАГ	
Общая сонная артерия	справа	$328,8 \pm 149,5$	$297,5 \pm 98,6$	0,52
	слева	$352,2 \pm 166,1$	$330,4 \pm 128,4$	0,59
Внутренняя сонная артерия	справа	$178,6 \pm 56,9$	$180,8 \pm 69,4$	0,32
	слева	$175,2 \pm 66,1$	$178,4 \pm 79,4$	0,59
Позвоночная артерия	справа	$200,7 \pm 63,4$	$208,9 \pm 56,2$	0,42
	слева	$210,7 \pm 77,4$	$198,3 \pm 59,1$	0,52

Примечания:

1. данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение;
2. p - уровень значимости различий значений.

При исследовании ответных реакций СМА пациентов с резистентной АГ на нагрузочные тесты были выявлены статистически значимые изменения практически всех показателей ЦВР (табл. 34). При проведении гиперкапнического и гипероксического тестов наблюдалось значимое различие КИСотн., КИСабс., ТСИ ЛСК между группами ЗД и пациентов с РАГ, что свидетельствует о снижении силы и скорости резервных процессов у пациентов с резистентной АГ. В этой группе пациентов статистически значимо снижены и показатели функции ауторегуляции. Весьма показателен индекс НОР - он был значимо выше в группе пациентов с РАГ. При анализе графиков изменения ЛСК было отмечено, что у пациентов с РАГ кривая изменения скоростных показателей кровотока в СМА при гипероксии была отлична по своей форме - реакция была разнонаправленной (рис. 21, 22).

Таблица 34. Показатели цереброваскулярной реактивности в группах здоровых добровольцев и пациентов с резистентной АГ

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:

1. O₂ – гипероксический тест, CO₂ – гиперкапнический тест;
2. ЛСК – линейная скорость кровотока, КИСабс. - коэффициент изменения скорости абсолютный, КИСотн. - коэффициент изменения скорости относительный, ТСИ - тестовая скорость изменения, ИВ - индекс восстановления, СВ - скорость восстановления, НОР - нормализованный к АД ответ резерва;
3. данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение и минимум-максимум значений, - * p<0,05 и ** - p<0,01 - статистически значимые различия при сравнении групп ЗД и пациентов.

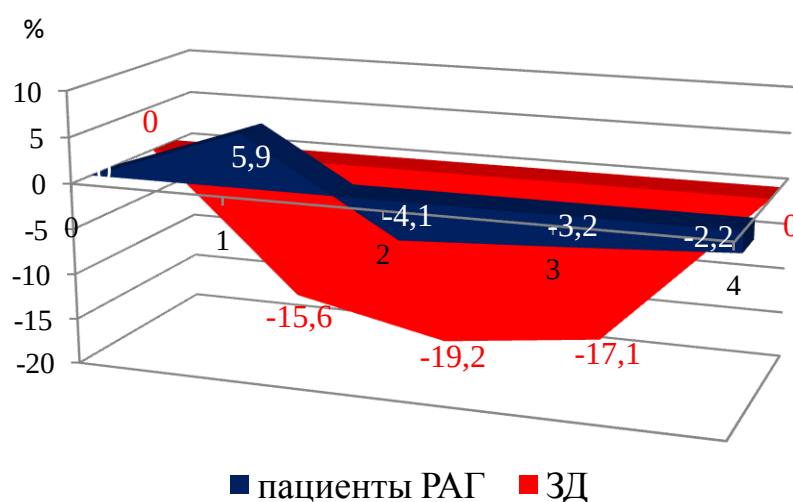


Рисунок 21. Цереброваскулярная реактивность у пациентов с резистентной АГ в сравнении со здоровыми добровольцами при проведении гипероксического теста.

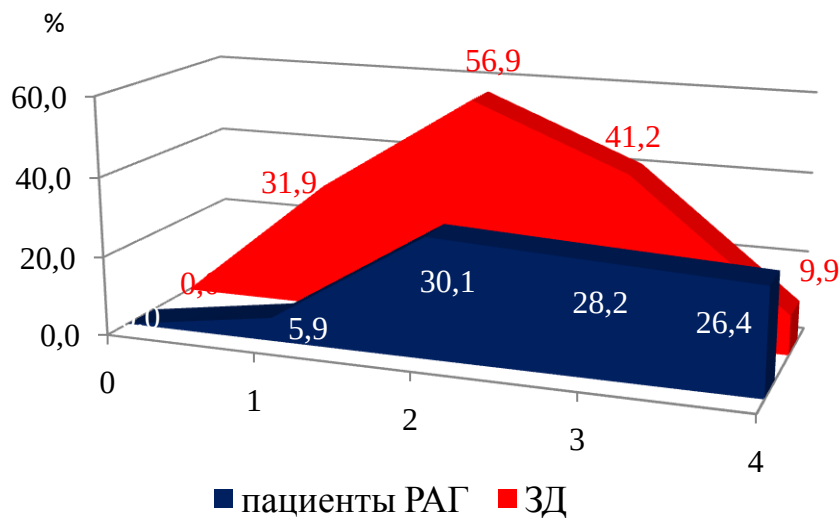


Рисунок 22. Цереброваскулярная реактивность у пациентов с резистентной АГ в сравнении со здоровыми добровольцами при проведении гиперкапнического теста.

Регрессионный анализ параметров ЦВР пациентов РАГ выявил отрицательные линейные связи со значениями исходных уровней САД: и КИСабс. O_2 $r = -0,34$, $p = 0,021$; КИСотн O_2 $r = -0,36$, $p = 0,018$, ТСИ ЛСК O_2 $r = -0,31$, $p = 0,051$, ИВ ЛСК $O_2 = -0,36$ $p = 0,042$, а так же НОР O_2 $r = 0,42$, $P = 0,014$. Полученные данные позволили сделать заключение, что чем выше уровень исходного САД, тем меньше потенциал ЦВР. Низкие показатели КИС и НОР при гипероксии отражают 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 то же время регрессионный анализ при гиперкапнии не выявил статистически значимой связи показателей резерва с уровнем САД/ДАД: КИСотн. $r = -0,18/-0,14$, $p = 0,074/0,098$ и другими коэффициентами, кроме ИВ, $r = 0,28$ $P = 0,034$. Это свидетельствует о том, что при гиперкапнии высокий уровень АД и максимальное гипертензивное напряжение сосудистой стенки в большей степени определяют снижение ауторегуляторных показателей у пациентов с РАГ.

Таким образом, у пациентов с РАГ мы определяли различные типы снижения ответных реакций в виде менее выраженной реакции кровотока на стимуляционный раздражитель и замедление процессов восстановления после физиологической нагрузки. Причем в условиях гипероксии отмечалось извращенная реакция увеличения скорости кровотока, которая свидетельствует об отсутствии потенциальной возможности к констрикции дистальных мозговых сосудов. Реакция была противоположно-направленной физиологическим векторам регуляции МК. Для уточнения механизма развития данных типов нарушений ЦВР при РАГ, безусловно, требуются дополнительные экспериментальные работы. Но значительное комплексное повреждение ЦВР, затрагивающее практически весь диапазон регуляции, по нашему мнению, играет существенную роль в ускорении процессов нарушения МК в виде гипертензивной энцефалопатии и развитии сосудистых катастроф ГМ.

Было выявлено, что у пациентов с противоположной реакцией в состоянии гипероксии средний уровень АД был значимо выше при СМАД (среднесуточное – $148,8 \pm 16,8 / 89,6 \pm 11,2$ мм рт.ст., среднедневное $152,6 \pm 4,2 / 92,4 \pm 8,4$ мм рт.ст.) и офисные значения $181,6 \pm 14,2 / 98,8 \pm 15,4$ мм рт.ст), а показатели суточного индекса ниже ($6,0 \pm 1,2\%$), чем в группе пациентов только со сниженной гипероксической реакцией: среднесуточное ($138,2 \pm 8,9 / 83,4 \pm 6,3$ мм рт.ст., $p=0,003/0,015$) и среднедневное АД ($141,4 \pm 8,0 / 83,7 \pm 5,2$ мм рт.ст. $p=0,008/0,051$) и офисные значения АД ($168,4 \pm 14,1 / 90,4 \pm 7,2$ мм рт.ст. $p=0,012/0,059$). Пациенты с нарушением суточного ритма АД по типу non-dipper и night-picker в этих группах составляли 67% - значимое большинство. Анализ показателей ЦВР в зависимости от типов профилей АД за сутки представлен в таблице 35. Следует отметить, что не было выявлено значимых различий у пациентов с типом суточных ритмов dipper и over-dipper для всех значений параметров кровотока в тестах ($p>0,05$). У пациентов с нарушением профилей типа non-dipper+night-picker при гипероксическом тесте: значимо различались коэффициенты и индексы скорости кровотока, свидетельствующие о более серьезных нарушениях силы и скорости, как резерва, так и ауторегуляторных процессов - были значимо замедленны

скорость вазоконстрикторного ответа СМА, период восстановления и не имел статистически значимых различий НОР.

При гиперкапническом тесте наблюдались значимые различия в группах с нормальным и нарушенным суточным профилем АД только для параметров КИС и ТСИ ЛСК, характеризующие силу и скорость ответной реакции при проведении теста, со значимым их снижением у пациентов с преобладанием ночной гипертензии. Соотносимы были параметры фазы ауторегуляции и не различия нормализованный ответ резерва.

Таблица 35. Показатели цереброваскулярной реактивности пациентов с резистентной АГ с различными суточными профилями АД

Параметры ЦВР	Гипероксия			Гиперкапния		
	dipper (n=19)	non-dipper / night-picker (n=32)	p	dipper (n=19)	non-dipper / night-picker (n=31)	p
КИСабс.	0,82±0,14	0,94±0,13	0,048	1,36±0,14	1,24±0,11	0,049
КИСотн., %	-10±2,14	-5,21±0,01	0,001	36,20±3,59	16,85±6,24	0,013
ТСИ ЛСК, см/с 1 мин	2,82±1,09	4,62±1,14	0,047	19,62±4,24	12,81±4,61	0,043
ИВ ЛСК	0,87±0,11	0,74±0,21	0,059	0,78±0,11	0,56±0,12	0,054
СВ ЛСК, см/с 1 мин	1,62±0,15	1,28±0,32	0,066	15,28±2,52	13,77±2,42	0,088
НОР, ед.	0,62-0,84	0,52-0,74	0,129	8,76-9,59	8,02-10,11	0,284

Примечания:

1. ЦВР – цереброваскулярная реактивность, ЛСК – линейная скорость кровотока, КИСабс. - коэффициент изменения скорости абсолютный, КИСотн. - коэффициент изменения скорости относительный, ТСИ - тестовая скорость изменения, ИВ - индекс восстановления, СВ - скорость восстановления, НОР - нормализованный к АД ответ резерва;
2. данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение и минимум-максимум значений, p – коэффициент значимости различий.

В процессе исследования было обнаружено, что у всех пациентов с РАГ эндотелий зависимая вазодилататорная способность плечевой артерии была снижена в той или иной степени ($<10\%$) и составляла в среднем $4,8 \pm 2,4\%$, по сравнению со здоровыми пациентами ($12,8 \pm 2,6\%$), в ответ на равное изменение напряжение сдвига на эндотелии равном $\Delta\tau = 0,086 \pm 0,028$. Эндотелийнезависимая 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.

Для проверки гипотезы о взаимном влиянии уровня АД и его суточного ритма на вазодилататорную функцию сосуда у пациентов с РАГ нами была исследована связь между уровнем АД и способностью периферической артерии к расширению. Сравнивали вазодилатирующую функцию сосуда в группах с нарушенным и сохраненным суточным ритмом (таб. 36). У пациентов с РАГ нам не удалось выявить значимых различий эндотелий зависимой вазодилатирующей способности артерий у пациентов с сохраненным (группа 1 - $n=20$) и нарушенным профилем АД (группа 2 - $n=31$), что вероятно объяснимо мощным повреждающим действием устойчивого высокого АД у пациентов с РАГ.

Таблица 36. Показатели эндотелий зависимой вазодилатации в группах пациентов с резистентной АГ с нормальным и сниженным уровнями суточного индекса АД

Суточный индекс	Показатели	1 группа	2 группа	p
по САД	Прирост диаметра плечевой артерии, %	$5,2 \pm 2,1$	$4,1 \pm 1,9$	0,22
	Коэффициент чувствительности к напряжению сдвига эндотелия	$0,05 \pm 0,02$	$0,03 \pm 0,01$	0,13
по ДАД	Прирост диаметра плечевой артерии, %	$5,1 \pm 2,4$	$3,8 \pm 1,8$	0,08
	Коэффициент чувствительности к напряжению сдвига эндотелия	$0,06 \pm 0,05$	$0,05 \pm 0,06$	0,55

Примечание: 1 группа – пациентов с уровнем СИ $> 10\%$, 2 группа - пациентов с уровнем СИ $< 10\%$, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, p - уровень значимости различий значений.

При сопоставлении параметров АД и ответной реакции плечевой артерии на изменение напряжения сдвига на эндотелии была выявлена обратная корреляционная связь с офисным САД $171,8 \pm 24,3$ мм рт. ст. ($r = -0,44$, $p = 0,012$) и не получена с офисным ДАД $96,2 \pm 17,8$ мм рт. ст. ($r = -0,18$, $p = 0,146$). Однако, установлена отчетливая связь между нарушением прироста диаметра артерии в ответ на изменение кровотока и уровнем артериального давления по данным суточного мониторинга, как с САД, так и ДАД, соответственно и с нагрузкой давлением. Более высокие коэффициенты корреляции получены с систолическим артериальным давлением. Данные представлены в таблице 37.

Таблица 37. Результаты корреляционного анализа параметров суточного мониторинга АД и эндотелий зависимой вазодилатации плечевой артерии у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Прирост диаметра плечевой артерии и показатели СМАД		
Показатели	г	р
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	-0,55	0,002
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	-0,36	0,036
Временной индекс по САД, %	-0,42	0,006
Временной индекс по ДАД, %	-0,31	0,028
Суточный индекс по САД, %	0,21	0,06
Суточный индекс по ДАД, %	0,18	0,18
Коэффициент чувствительности к напряжению сдвига и показатели СМАД		
Показатели	г	р
Суточный индекс по САД, %	0,19	0,14
Суточный индекс по ДАД, %	0,12	0,17

Примечание: СМАД – суточное мониторирование АД, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, г – коэффициент корреляции, р – коэффициент значимости различий.

Проведенный корреляционный анализ демонстрирует зависимость между эндотелий зависимой ауторегуляцией сосудистого просвета и уровнем АД, а также нагрузкой давлением, что подтверждает гипотезу о зависимости состояния ЭЗВД от уровня АД и времени его воздействия. У пациентов с РАГ не выявлена отчетливая связь между изменением диаметра артерии на пробе с гиперемией или коэффициента чувствительности эндотелия и суточным ритмом (индексом) АД. Выявлено значимое снижение прироста диаметра периферической артерии при оценке эндотелий независимой вазодилатации.

Полученные нами данные отчасти согласуются с опубликованными в 2016 году результатами исследования Fontes-Guerra P.C. с соавт. (2015), в котором впервые было показано изолированное нарушение ЭНВД до 11,8% (7,1-18,4%), ассоциированное с ночным уровнем АД у пациентов с РАГ. Но исследователи не выявили значимой ассоциации между уровнем АД по данным СМАД и показателями ЭЗВД, хотя показатели прироста диаметра артерии были низкими 0,75% (-0,6 до +4,4%) и сопоставимыми с нашими данными [253]. Таким образом, в данном фрагменте исследования было выявлено, что у пациентов с РАГ имеется комплексное нарушение периферической вазодилатации, зависимое только от уровней АД. Были подтверждены единичные данные зарубежных коллег о повреждении эндотелий независимой вазодилататорной функции у пациентов с РАГ.

Заключение. В данном фрагменте исследования были получены убедительные данные о раннем формировании изменений ЦВР у пациентов с артериальной гипертензией уже в молодом возрасте и с малой продолжительностью заболевания, сопряженных с МРТ признаками дисциркуляторных нарушений в структуре головного мозга. Впервые были выявлены особенности нарушений ауторегуляции тонуса церебральных и периферических артерий у больных с АГ в сочетании с СОАГС - усиленная реакция мозгового кровотока 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 резистентной АГ 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.

Глава 7. Влияние радиочастотной денервации почек на структурно-функциональные изменения головного мозга, сердца, почек и реактивность сосудов у пациентов с резистентной артериальной гипертонией.

**Органопротективные эффекты и предикторы эффективности процедуры радиочастотной денервации почек
(результаты исследований, обсуждение и заключение)**

Поскольку радиочастотная денервация почечных артерий (РЧД ПА), как метод лечения резистентной артериальной гипертонии применяется сравнительно недавно, все исследователи единодушны во мнении, что требуется изучение безопасности процедуры. Особенно актуальна оценка влияния значительного снижения системного АД после процедуры на мозговой кровоток. Не меньший интерес представляют вопросы связанные с поиском предикторов эффективности процедуры РЧД ПА позволяющих отобрать потенциально эффективных в плане лечения пациентов, что значительно повышает безопасность для пациента и снижает затраты на лечение. Разнообразие патофизиологических процессов, которые обусловлены гиперактивацией симпатической нервной системы, не ограничиваются только формированием синдрома АГ. В последние годы появились единичные сообщения о том, что после процедуры РЧД ПА не только снижается АД, что уменьшает повреждающее действие высокого АД на органы мишени, но и отмечаются постпроцедурные органопротективные и репаративные эффекты. Данные исследования немногочисленны и, в большинстве своем, экспериментальные, выполненные на лабораторных животных. В связи с этим целью данного фрагмента нашего исследования явилась оценка динамики снижения АД у пациентов с РАГ после РЧД ПА, поиск предикторов эффективности процедуры и оценка её органопротективных эффектов.

7.1 Оценка динамики снижения АД у пациентов с РАГ после радиочастотной денервации почек и предикторы эффективности процедуры

В исследование были включены 58 пациентов с РАГ, которым была

проведена процедура РЧД ПА. Средний возраст пациентов составил $52,1 \pm 9,1$ лет, индекс массы тела (ИМТ) – $32,9 \pm 5,2$ кг/м², избыточная масса тела, где ИМТ был более 30 кг/м², наблюдалась у 71% пациентов. До процедуры РЧД ПА терапия была комбинированной, пациенты принимали 3-7 групп антигипертензивных препаратов, включая диуретик, в течение не менее 24 недель.

Из данных приведенных в таблице 38 видно, что после РЧД ПА у пациентов РАГ отмечалось высоко статистически значимое снижение АД по данным офисного контроля АД и СМАД. Эффект процедуры касался как САД, так и ДАД, соответственно изменялись параметры нагрузки давлением и снижались временные индексы САД и ДАД. АД снижается после РЧД ПА уже через неделю после процедуры и эффект сохраняется через 6, 12, 24 месяцев, однако, суммарно по группе целевых уровней АД у пациентов достичь не удалось. Для пациентов исследуемой группы характерным было нарушение суточного ритма АД. Исходно сниженные значения СИ САД после процедуры значимо не изменились. Также не были выявлены достоверные различия ЧСС, которая находилась в диапазоне нормальных значений.

В процессе наблюдения за динамикой АД после процедуры РЧД ПА нами было выявлено, что не все пациенты являются респондерами при применении данного метода лечения и персонифицированная динамика АД после процедуры и ее значительный разброс наглядно представлены на рисунке 23. Данный факт подтверждают и другие немногочисленные исследования [49, 263, 328]. Закономерным является вопрос создания способа позволяющего прогнозировать эффективность процедуры РЧД ПА - снижения активности симпатической нервной системы и, как следствие, артериального давления у пациентов с РАГ. Поэтому, задачей данного раздела исследования являлась разработка способа отбора пациентов с РАГ, у которых проведение процедуры симпатической денервации почечных артерий позволит эффективно снизить артериальное давление (динамика офисного САД ≥ 10 мм рт.ст.) [45].

Таблица 38. Параметры офисного и суточного мониторингирования АД, ЧСС исходно и после радиочастотной денервации почек

Параметры	Исходно	Через 1 неделю n=55	Через 6 месяцев n=48	Через 12 месяцев n=41	Через 24 месяца n=14
Офисное САД, мм рт.ст.	173,12±21,41	144,48±16,74	147,25±19,16	144,75±17,99	142,81±14,77
p		0,000	0,000	0,000	0,000
Офисное ДАД, мм рт.ст.	103,50±15,20	89,18±13,73	89,79±15,15	87,92±12,08	85,98±13,35
p		0,000	0,000	0,000	0,000
Офисная ЧСС, уд./мин	73,00±9,17	71,46±10,96	68,66±9,78	70,34±11,31	69,84±13,55
p		0,279	0,031	0,438	0,346
Ср. суточное САД, мм рт.ст.	160,84±19,38	148,03±17,85	147,92±18,42	145,00±15,54	137,74±12,40
p		0,000	0,000	0,000	0,000
Ср. суточное ДАД, мм рт.ст.	97,38±15,50	90,18±12,03	89,02±14,72	86,78±11,96	81,28±14,01
p		0,000	0,000	0,000	0,016
Ср. суточная ЧСС, уд./мин	71,07±9,91	71,07±10,78	68,38±9,80	67,42±10,28	66,17±8,15
p		0,997	0,053	0,120	0,235
Суточный индекс САД, %	6,74±6,75	7,45±7,14	5,84±7,91	7,45±7,28	9,61±23,46
p		0,589	0,849	0,304	0,564
Суточный индекс ДАД, %	10,94±7,87	11,77±8,23	10,20±8,49	12,36±8,75	13,89±22,91
p		0,558	0,745	0,237	0,577
Временной индекс САД, %	88,35±13,40	71,59±26,46	70,08±24,92	68,72±25,94	58,65±25,06

Таблица 38.

Продолжение

Параметры	Исходно	Через 1 неделю n=55	Через 6 месяцев n=48	Через 12 месяцев n=41	Через 24 месяца n=14
p		0,000	0,000	0,000	0,002
Временной индекс ДАД, %	70,82±27,56	56,53±30,02	54,82±29,93	49,91±31,95	41,00±35,20
p		0,000	0,000	0,000	0,111
Ср. дневное САД, мм рт.ст.	164,40±18,98	150,47±14,84	151,12±19,48	149,24±15,84	139,89±14,34
p		0,000	0,000	0,000	0,001
Ср. дневное ДАД, мм рт.ст.	100,95±15,76	93,63±12,69	92,51±15,39	90,79±12,34	83,78±14,91
p		0,000	0,000	0,000	0,010
Ср. ночное САД, мм рт.ст.	149,19±27,46	138,96±16,82	141,82±19,18	137,89±17,75	134,29±12,14
p		0,011	0,083	0,000	0,031
Ср. ночное ДАД, мм рт.ст.	87,32±18,76	82,58±12,58	82,75±15,11	79,57±13,24	76,53±13,76
p		0,031	0,122	0,000	0,136

Примечания:

1. p – уровень статистической значимости различий;
2. Ср. – среднее, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений.

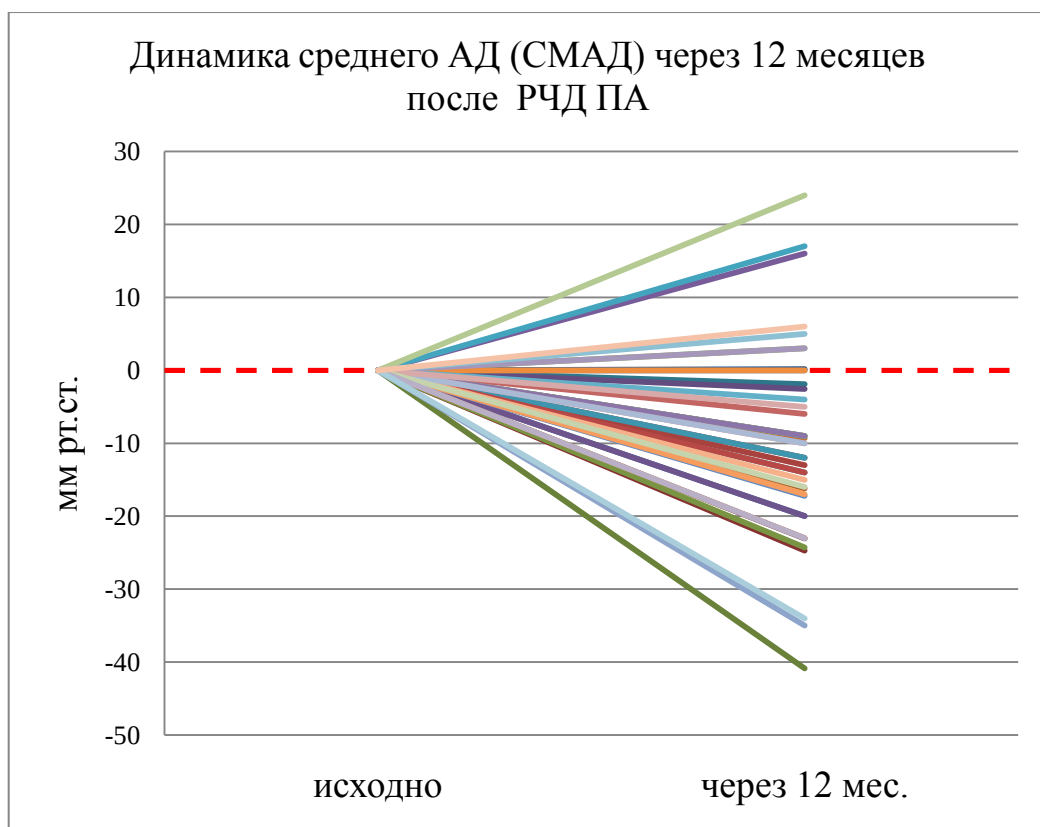
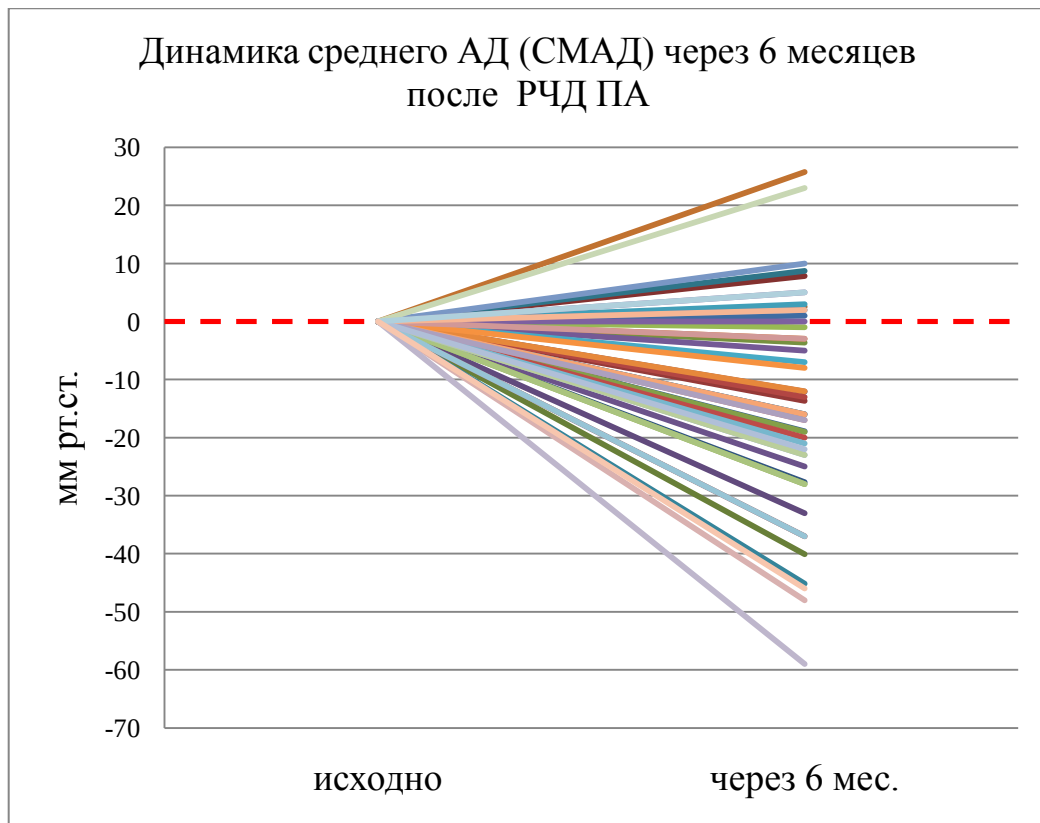


Рисунок 23. Динамика среднего АД за сутки через 6 и 12 месяцев после симпатической денервации почечных артерий.

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 симпатической денервации почечных артерий 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; симпатическая денервация почечных артерий 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.

Из данных таблицы 39 видно, что пациенты 1-й группы статистически значимо отличались от пациентов 2-й и 3-й групп по динамике САД и относительному количеству пациентов с эффективным снижением АД.

По данным ряда исследователей у пациентов с АГ уровень β -адренореактивности эритроцитарных мембран связан с полом и возрастом больных, где показатель был значимо выше у женщин, у больных в возрасте старше 40 лет и у пациентов, имеющих поражения органов-мишеней [2]. Поэтому мы провели сравнение зависимых показателей между группами. Значимых различий среди исследуемых параметров не было выявлено. Сравнительная характеристика параметров пациентов исследуемых групп представлена в таблице 40.

Таблица 39. 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 систолического АД 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, условные единицы	40,6 -61,3	3,1 - 38,7	9,1 - 29,1
Количество респондеров, %	100	0*	60*

Примечания:

1. значения представлены как минимум-максимум значений или среднее значение $\pm$ стандартное отклонение;
2. β - АР ЭМ - адренореактивность эритроцитарных мембран; РЧД ПА – радиочастотная денервация почечных артерий;
3. * отмечены статистически значимые различия: * - $p < 0,05$ при сравнении показателей между 1 и 2, 3 группами.

Таблица 40. Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

Параметры	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Мужской пол, %	48	47	49	0,86
Возраст, годы	$54,2 \pm 6,4$	$54,6 \pm 7,2$	$53,4 \pm 9,2$	0,84
ИМТ, г/м ²	$32,9 \pm 6,4$	$31,8 \pm 5,9$	$33,9 \pm 6,2$	0,67
Число принимаемых групп медикаментов	$3,9 \pm 0,5$	$4,1 \pm 0,6$	$3,7 \pm 1,1$	0,27
ММ ЛЖ, г	$278,1 \pm 84,7$	$262,7 \pm 71,9$	$252,1 \pm 74,2$	0,62
Толщина ИМК СА, мм	$1,09 \pm 0,09$	$1,12 \pm 0,07$	$1,13 \pm 0,9$	0,73
СКФ, мл/мин/1,73м ²	$64,2 \pm 12,1$	$70,1 \pm 16,8$	$65,2 \pm 14,2$	0,56

Примечания:

1. p - уровень значимости различий,
2. ИМТ – индекс массы тела, ММ ЛЖ масса миокарда левого желудочка, ИМК СА – интимо-медиальный комплекс сонных артерий, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Весьма логичным, на наш взгляд, было предположение, что группы препаратов, которые пациенты принимали исходно, так же могли влиять на показатели β -адренореактивности эритроцитарных мембран, поэтому был проведен сравнительный анализ групп принимаемых медикаментов. Значимых различий по процентному соотношению принимаемых групп препаратов не было выявлено (табл.41).

Таблица 41. Сравнительный анализ классов медикаментов у пациентов 1, 2 и 3-й групп

Группы препаратов	Группы			$\chi^2/p_{1,2}$	$\chi^2/p_{1,3}$
	1	2	3		
Бета-блокаторы, %	81,8	71,1	80,7	3,37/0,07	0,03/0,86
Блокаторы Са-каналов, %	68,2	78,9	72,9	3,11/0,09	0,60/0,44
Ингибиторы АПФ или сартаны, %	90,9	94,7	92,6	1,23/0,27	0,27/0,60
Другие (α -блокаторы, блокаторы имидазолиновых рецепторов, антагонисты альдостерона), %	39,9	32,0	38,0	1,39/0,24	0,08/0,77

Примечание: χ^2 – хи-квадрат, p - уровень значимости различий частоты встречаемости между группами.

Клинические примеры, подтверждающие преимущества разработанного способа отбора больных для повышения эффективности процедуры РЧД ПА:

Пациентка Щ., 69 лет, имеющая РАГ: значения САД=198мм рт.ст. в условиях 4-х компонентной полнодозовой антигипертензивной терапии и, по результатам лабораторного исследования, β АР ЭМ пациентки составила 48,9 условных единицы. Пациентке была выполнена стандартная процедура симпатической денервации путем эндоваскулярной радиочастотной абляции почечных артерий. Пациентка успешно перенесла процедуру и была выписана из стационара. При последующем наблюдении, проведенном через 4 и 24 недели после процедуры, был отмечен выраженный антигипертензивный эффект – Δ САД/ДАД составила -44/-19 и -63/-21 мм рт.ст.

Пациентка А, 62 лет, имеющая РАГ: значения САД в условиях 4-х компонентной полнодозовой терапии равнялись 162 мм рт.ст. и, по результатам лабораторного исследования, β -АР ЭМ пациентки составила 21,9 условных единиц (у.е.). Пациентке была выполнена стандартная процедура РЧД ПА, которую она также успешно перенесла. При последующем наблюдении через 4 недели после РЧД ПА не отмечено эффективного снижения АД – Δ САД/ДАД составила -4/-2 и через 6 месяцев АД даже повысилось (Δ САД/ДАД=9/6 мм рт.ст.). Такой результат нельзя было признать успешным, и пациентке было предложено перейти на более агрессивную антигипертензивную терапию.

До настоящего времени, вопрос определения предикторов эффективности новой процедуры РЧД ПА остается самым актуальным, так как положительный ответ в виде снижения артериального давления получают не у каждого пациента [20, 94, 328]. При этом, решая вопрос о целесообразности проведения инвазивного и дорогостоящего вмешательства, врач должен быть уверен, что оно действительно приведет к улучшению состояния конкретного пациента, а именно к устойчивому снижению артериального давления [22]. Поэтому данные научных исследований о предикторах эффективности РЧД ПА и создание способов, позволяющих прогнозировать снижение активности симпатической нервной системы и, как следствие - артериального давления, являются активно изучаемыми и весьма востребованными, как показали результаты последних Европейских форумов по гипертензии и кардиологии и обзоры по данной теме [165, 273, 274, 320].

В частности, нами и зарубежными коллегами в 2014 году были предложены способы, которыми врач может руководствоваться при решении вопроса о проведении пациенту процедуры РЧД ПА [20, 94]. Первый способ предполагает использование трёхкомпонентной шкалы предикторов РЧД ПА: спонтанной чувствительности барорефлекса; значений избыточной массы тела и равновысоком исходном уровне среднесуточного систолического АД, при этом эффективность прогноза остается все же низкой, кроме того определение спонтанной чувствительности барорефлекса рутинно не проводится в России и

является дорогостоящей и малоприменимой процедурой в повседневной практике врача. Второй способ основан на предварительной оценке параметров эхокардиографии, которые в настоящее время становятся более доступными в практике врача общей практики, но все же достаточно дороги.

Таким образом, в данном фрагменте нашего исследования было доказано, что суммарная оценка исходных значений систолического АД и β -АР ЭМ в пробах венозной крови пациентов с РАГ является предиктором эффективности РЧД ПА и позволяет определить целесообразность проведения процедуры. Разработанный нами способ скрининга пациентов позволяет повысить точность прогнозирования эффективности процедуры РЧД ПА, оптимизировать подбор пациентов и снизить ее себестоимость путем исключения затрат на лечение вероятных не респондеров, ориентируясь на конкретные, простые, оцениваемые в сумме исходные показатели бета-адренореактивности и систолического АД, которые являются не трудоемкими, общедоступными и не дорогостоящими методами. Использование данного способа отбора пациентов может быть легко применимо в прогнозировании эффективности лечения на любом этапе обследования, как в поликлинике, так и в стационаре.

7.2 Влияние радиочастотной денервации почек на цереброваскулярную реактивность и структурно-функциональные изменения головного мозга у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. Безопасность процедуры и органопротективные эффекты

Оценивая эффективность и безопасность нового метода РЧД ПА для лечения пациентов с РАГ, чрезвычайно важно мониторирование мозгового кровотока. При использовании метода самоконтроля АД было выявлено значительное снижение АД в первую неделю после процедуры (рис. 24). Выраженная динамика снижения АД в первую неделю после вмешательства объяснима наибольшим вкладом изменения АД в 1-3 день, что связано с ограничением физической активности: 1 сутки пациенты соблюдали постельный режим, 2-3 сутки - стационарный.

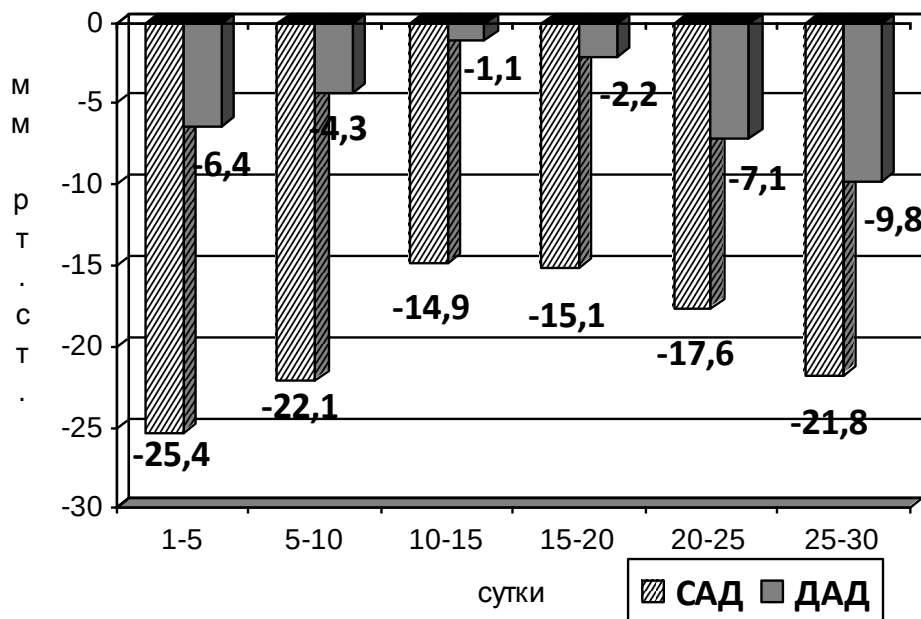


Рисунок 24. Динамика параметров самоконтроля АД у пациентов через 1 неделю после радиочастотной денервации почечных артерий.

Для оценки безопасности выраженного антигипертензивного эффекта, который развивался после РЧД ПА, 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 (табл. 42) и линейной скоростей кровотока в ранний постпроцедурный период максимального снижения АД: средние значения из билатеральных измерений ЛСК СМА: $V_{ps} = 66,3 \pm 7,9$ и $65,3 \pm 10,6$ $p=0,54$, и $V_{ed} = 36,5 \pm 5,8$ и $37,8 \pm 5,4$ см/с $p=0,49$.

Таблица 42. Объемная скорость кровотока в экстракраниальных артериях у пациентов с резистентной АГ до и после радиочастотной денервации почечных артерий

Артерии	Локализация	Исходно	p	Через 1 неделю	p ₁	Через 6 месяцев	p ₂
Общая СА	справа	297,5±98,6	0,52	286,5±77,1	0,61	332,1±152,5	0,42
	слева	330,4±128,4	0,59	326,4±99,1	0,67	342,2±130,2	0,68
Внутренняя СА	справа	180,8±69,4	0,32	178,8±66,4	0,76	184,6±58,7	0,38
	слева	178,4±79,4	0,59	167,9±75,4	0,58	180,5±69,9	0,74
Позвоночная артерия	справа	208,9±56,2	0,42	204,9±66,7	0,42	204,9±72,4	0,31
	слева	198,3±59,1	0,52	196,5±61,2	0,50	205,4±79,2	0,59

Примечания:

1. СА – сонная артерия;
2. p - уровень значимости различий между значениями контралатеральных сторон, p₁ - различие между значениями исходно и через 1 неделю после РЧД ПА, p₂ - различие между показателями пациентов исходно и через 6 месяцев после РЧД ПА.

Таким образом, по данным сравнительной оценки линейных и объемных скоростей кровотока в экстра- и интракраниальных артериях исходно и после лечения не было выявлено значимого снижения мозгового кровотока после РЧД ПА, что свидетельствовало о безопасности процедуры. Кроме того, нами впервые была обнаружена возможность частичного восстановления ЦВР на фоне комбинированного лечения - фармакотерапии и РЧД ПА. После процедуры РЧД

ПА при проведении гипероксического теста у пациентов исследуемой группы графики изменения скоростных показателей кровотока в СМА стали тождественны нормальным по своей форме (рис. 25). Коэффициент относительного изменения скорости на высоте теста и показатели, характеризующие фазу ауторегуляции, также изменялись в положительную сторону, но не достигали нормальных значений (табл. 43, 44).

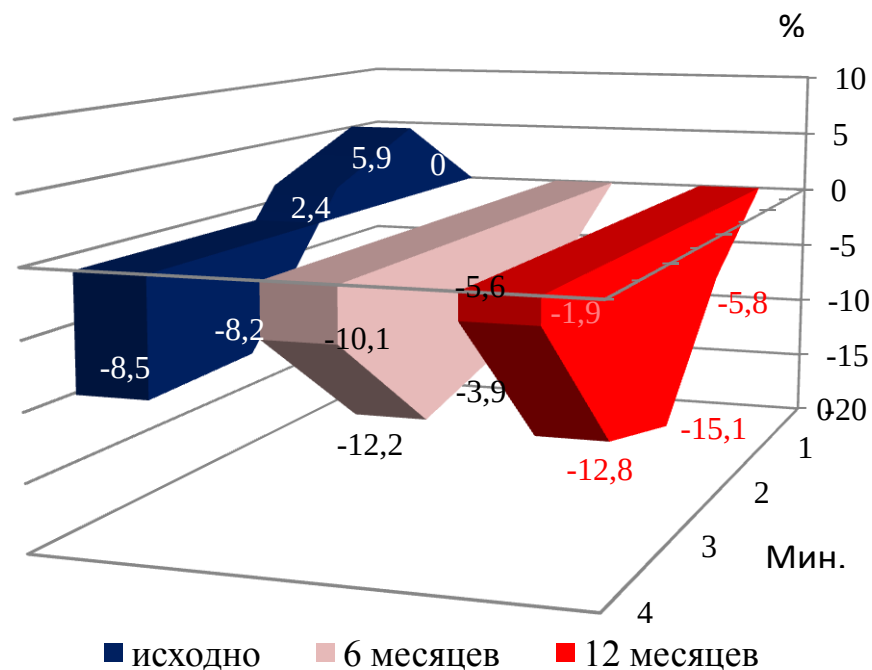


Рисунок 25. Динамика относительного изменения линейной скорости кровотока в СМА при проведении гипероксического теста у пациентов с резистентной АГ после радиочастотной аблации почечных артерий.

При анализе исходных данных пациентов с РАГ, обращала на себя внимание инверсия ответной реакции мозговых сосудов при гипероксическом тесте (рис. 25). У большинства пациентов (67%) вместо должного снижения скорости кровотока происходило ее увеличение через 1 мин. ингаляции кислорода, либо скорость кровотока не изменялась. В контрольной точке (2 мин. ингаляции) определялось статистически значимое снижение КИСотн. по сравнению со 3Д (табл. 43).

Таблица 43. Относительные изменения линейной скорости кровотока в средних мозговых артериях при гипероксическом тесте в группах здоровых добровольцев и пациентов с резистентной АГ исходно и через 6, 12 месяцев после радиочастотной денервации почечных артерий

Время ингаляции, мин	Относительные изменения ЛСК в тесте, %			
	Здоровые добровольцы	Группа резистентной АГ		
		Исходно	Через 6 мес.	Через 12 мес.
1	-15,6±4,1	5,9±0,9&	-5,6±1,9*	-5,8±1,6*
2	-18,2±4,5	2,4±3,1&	-10,1±3,2	-15,1±2,2*
3	-17,1±3,1	-8,2±4,2&	-12,2±3,3*	-12,6±3,2*
4	-0,4±2,5	-8,5±3,6&	-3,9±3,4*	-1,9±3,4*

Примечания:

1. ЛСК – линейная скорость кровотока;
2. & - различия показателей ЗД с исходными значениями пациентов: $p < 0,05$; * - различия исходных показателей пациентов с показателями через 6 и 12 месяцев: $p < 0,05$.

После РЧД ПА через 6 месяцев при проведении гипероксического теста была выявлена тенденция к нормализации параметров цереброваскулярной реактивности. Статистически значимые изменения показателей ЦВР были определены через 12 месяцев после процедуры. Динамика показателей цереброваскулярной реактивности при проведении гипероксического теста у пациентов с резистентной АГ представлена в таблице 44. Таким образом, после процедуры радиочастотной денервации почечных артерий, отмечалась положительная динамика параметров, затрагивающая обе фазы, характеризующие цереброваскулярную реактивность – фазу цереброваскулярного резерва - реакцию сосудов головного мозга с изменением скоростных показателей кровотока при предъявлении нагрузочных стимулов и фазу ауторегуляции - спонтанное восстановление мозгового кровотока после прекращения воздействия.

Таблица 44. Динамика показателей цереброваскулярной реактивности при проведении гипероксического теста у пациентов с резистентной АГ исходно и через 6 и 12 месяцев после радиочастотной денервации почечных артерий

Показатели	Исходно	Через 6 мес.	Через 12 мес.	p ₆	p ₁₂
КИСабс.	1,02±0,08	0,91±0,13	0,84±0,10	0,059	0,041
КИСотн., %	2,4±3,1	-10,1±3,2	-15,8±2,2	0,066	0,012
ТСИ ЛСК, см/с в мин	3,58±1,12	5,85±1,26	7,84±1,26	0,076	0,016
ИВ ЛСК	0,80±0,12	0,89±0,14	0,92±0,14	0,064	0,060
СВ ЛСК, см/с в мин	1,11±0,22	1,92±0,17	2,01±0,17	0,057	0,051
НОР, ед.	0,52-0,84	0,71-1,82	0,74-1,91	0,049	0,038

Примечания:

1. ЛСК – линейная скорость кровотока, КИСабс. - коэффициент изменения скорости абсолютный, КИСотн. - коэффициент изменения скорости относительный, ТСИ - тестовая скорость изменения, ИВ - индекс восстановления, СВ - скорость восстановления, НОР - нормализованный к АД ответ резерва;
2. p₆ - уровень значимости различий между значениями исходно и через 6 месяцев после РЧД ПА, p₁₂ - уровень значимости различий между значениями исходно и через 12 месяцев после РЧД ПА;
3. данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение и минимум-максимум значений.

Ответная реакция сосудов головного мозга на гиперкапнический тест у пациентов с РАГ, так же отличалась от ЦВР здоровых добровольцев. В предыдущем разделе работы было продемонстрировано, что ЦВР у пациентов с резистентной АГ в сравнении со ЗД при проведении гиперкапнического теста отличается значительным изменением скорости кровотока на высоте теста и длительным периодом восстановления скоростных показателей, то есть общей сниженной и замедленной реакцией. После РЧД ПА показатели ЦВР значимо улучшились, но не достигали нормальных значений (табл. 45,46; рис. 26).

Таблица 45. Относительные изменения линейной скорости кровотока в средних мозговых артериях при гиперкапническом тесте в группах здоровых добровольцев и пациентов с резистентной АГ исходно и через 6 и 12 месяцев после радиочастотной денервации почечных артерий

Время ингаляции, мин	Изменение средней СК от исходных значений, %			
	Группа ЗД	Группа резистентной АГ		
		Исходно	Через 6 мес.	Через 12 мес.
1	31,9±2,9	5,9±0,9&	15,6±4,9*	20,1±5,1*
2	56,9±10,1	30,1±8,1&	42,2±10,1*	42,8±5,6*
3	38,1±10,2	28,2±4,2&	32,4±6,8*	36,1±4,3*
4	6,9±3,2	26,4±8,6&	16,4±9,2*	15,4±2,7

Примечание: ЛСК – линейная скорость кровотока, ЗД – здоровые добровольцы;

& - различия показателей ЗД с исходными значениями пациентов: $p < 0,05$;

* - различия исходных показателей пациентов с показателями через 6 и 12 месяцев: $p < 0,05$.

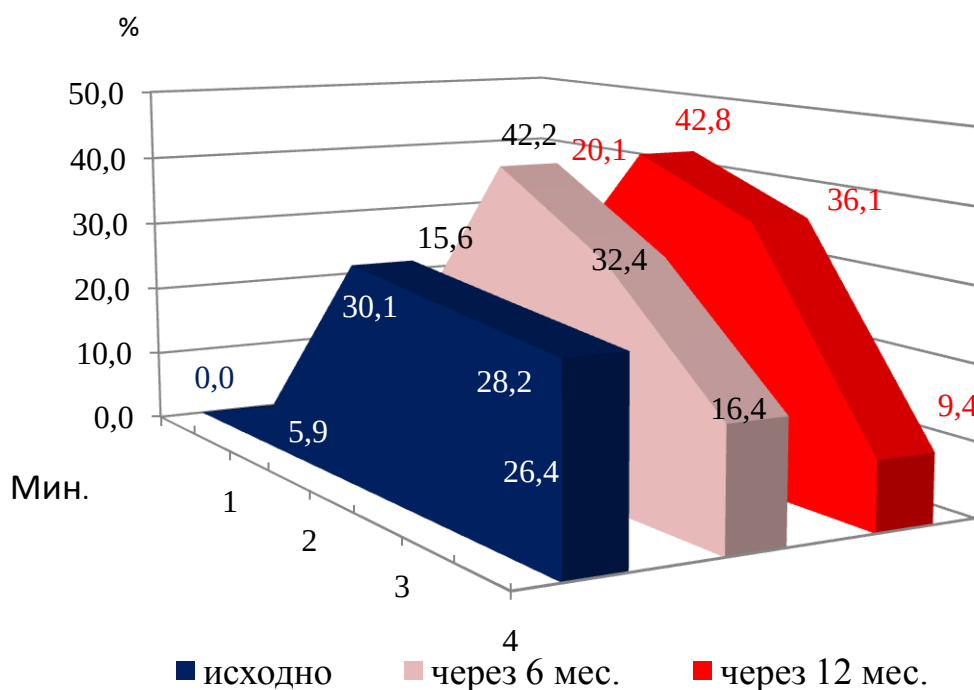


Рисунок 26. Динамика относительного изменения линейной скорости кровотока в СМА при проведении гиперкапнического теста у пациентов с резистентной АГ после радиочастотной денервации почечных артерий.

Таблица 46. Динамика показателей цереброваскулярной реактивности при проведении гиперкапнического теста у пациентов с резистентной АГ исходно и через 6 и 12 месяцев после радиочастотной денервации почечных артерий

Показатели	Исходно	Через 6 мес.	Через 12 мес.	p ₆	p ₁₂
КИСабс.	1,31±0,23	1,39±0,13	1,40±0,16	0,144	0,062
КИСотн., %	30,1±4,92	38,23±7,41	39,7±7,18	0,082	0,076
ТСИ ЛСК, см/с в мин	15,12±4,46	18,86±3,26	22,84±1,26	0,046	0,016
ИВ ЛСК	0,64±0,12	0,78±0,13	0,90±0,08	0,048	0,008
СВ ЛСК, см/с в мин	12,51±4,21	18,74±3,65	24,91±4,25	0,056	0,051
НОР, ед.	8,76-10,11	6,92-9,13	5,81-7,02	0,058	0,007

Примечания:

1. ЛСК – линейная скорость кровотока, КИСабс. - коэффициент изменения скорости абсолютный, КИСотн. - коэффициент изменения скорости относительный, ТСИ - тестовая скорость изменения, ИВ - индекс восстановления, СВ - скорость восстановления, НОР - нормализованный к АД ответ резерва;
2. p₆ - уровень значимости различий между значениями исходно и через 6 месяцев после РЧД ПА, p₁₂ - уровень значимости различий между значениями исходно и через 12 месяцев после РЧД ПА;
3. данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение и минимум-максимум значений.

Таким образом, через 6 и 12 месяцев после РЧД ПА при проведении гиперкапнического теста отмечалась положительная динамика восстановления ЦВР - в большей степени фазы ауторегуляции. Через 6 месяцев (n=46) после проведения РЧД ПА распределения пациентов по типам ответных реакций также изменились в положительную сторону (рис. 27). При исследовании МК в условиях гипероксии - в 3 раза увеличилось число пациентов с нормальной реакцией сосудов ГМ ($\chi^2=15,67$, $p=0,000$); более чем в 2 раза уменьшилось число пациентов с исходным противоположно направленным типом реакции ($\chi^2=24,50$, $p=0,000$). Произошло увеличение числа пациентов со сниженной реакцией,

которое было статистически не значимо ($\chi^2= 3,50$ $p=0,062$), что объяснимо перемещением пациентов из группы с «извращенной» реакцией в группы с нормальной и сниженной типами реакций. Через 12 месяцев ($n=38$) эта тенденция сохранялась: $\chi^2= 14,59$, $p=0,000$; $\chi^2=25,93$, $p=0,000$; $\chi^2= 4,67$, $p=0,031$ соответственно.

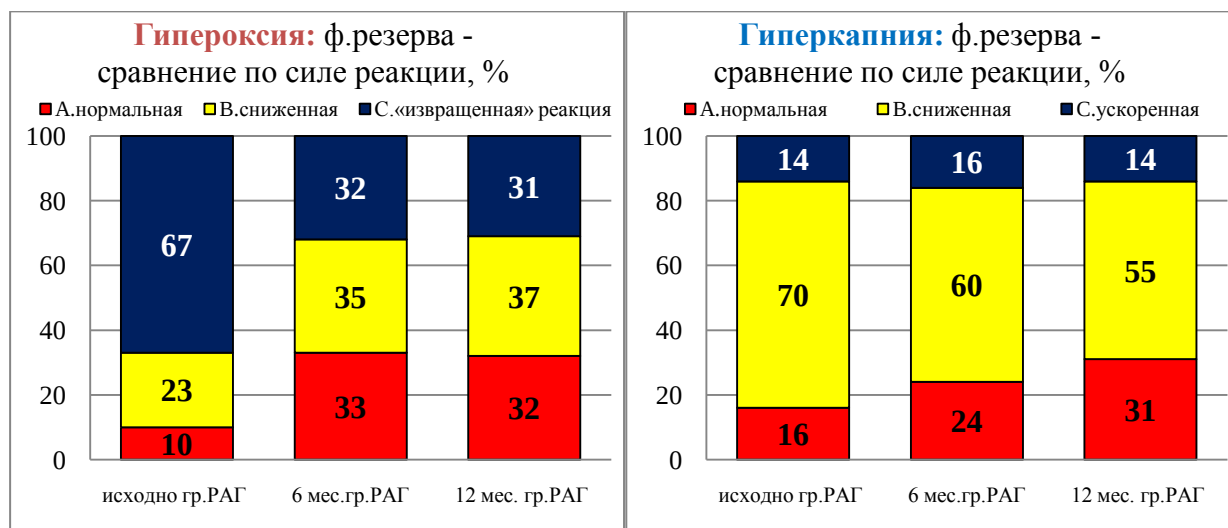


Рисунок 27. Изменение типов реакции цереброваскулярной реактивности исходно и через 6, 12 месяцев после радиочастотной денервации почечных артерий при гипероксическом тесте.

При исследовании МК пациентов в условиях гиперкапнии также было выявлено увеличение числа нормальных реакций - не значимое через 6 месяцев ($\chi^2= 2,00$, $p=0,16$) и значимое через год ($\chi^2= 6,26$, $p=0,012$) и соответствующее уменьшение числа случаев сниженных реакций. В группе пациентов с ускоренной реакцией сосудов ГМ на гиперкапнический тест изменений не было. Проводился сравнительный анализ показателей ЦВР между группами респондеров (пациенты РАГ с динамикой офисного САД > 10 мм рт.ст. через 6 месяцев после процедуры) и не респондеров (табл. 47, 48). Не были выявлены принципиальные различия показателей ЦВР в исследуемых группах при проведении нагрузочных тестов как исходно, так и после лечения. Тем не менее, из данных, представленных в таблице видно, что после РЧД ПА показатели ЦВР статистически значимо изменялись как у респондеров, так и у не респондеров.

Таблица 47. Показатели цереброваскулярной реактивности при проведении гипероксического теста у респондеров и не респондеров группы резистентной АГ исходно и через 6 месяцев после радиочастотной денервации почечных артерий

Показатели	исходно			через 6 месяцев			P _{6p}	P _{6н}
	Респондеры	Не респондеры	p	Респондеры	Не респондеры	p		
КИСабс.	1,0±0,1	1,0±0,1	0,79	0,9±0,1	0,9±0,2	0,72	0,055	0,056
КИСотн., %	2,5±3,1	2,1±3,6	0,72	-9,1±3,2	-11,6±3,1	0,38	0,040	0,012
ТСИ ЛСК, см/с в мин	3,5±1,1	3,7±1,2	0,57	5,8±1,4	5,8±1,1	0,84	0,058	0,232
ИВ ЛСК	0,8±0,1	0,8±0,2	0,98	0,9±0,1	0,9±0,2	0,34	0,009	0,007
СВ ЛСК, см/с в мин	1,1±0,2	1,1±0,2	0,78	1,9±0,2	1,9±0,2	0,22	0,028	0,044
НОР, ед.	0,5-0,9	0,5-0,8	0,66	0,7-1,8	0,7-1,8	0,21	0,058	0,211

Примечания:

1. ЛСК – линейная скорость кровотока, КИСабс. - коэффициент изменения скорости абсолютный, КИСотн. - коэффициент изменения скорости относительный, ТСИ - тестовая скорость изменения, ИВ - индекс восстановления, СВ - скорость восстановления, НОР - нормализованный к АД ответ резерва;
2. данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение и минимум-максимум значений;
3. p - коэффициент значимости различий между значениями респондеров и не респондеров; p_{6p} – коэффициент значимости различий между значениями в группе респондеров исходно и после РЧД ПА; p_{6н} – коэффициент значимости между значениями не респондеров исходно и после РЧД ПА.

Таблица 48. Показатели цереброваскулярной реактивности при проведении гиперкапнического теста у респондеров и не респондеров группы резистентной АГ исходно и через 6 месяцев после радиочастотной денервации почечных артерий

Показатели	исходно			через 6 месяцев			P _{6р}	P _{6н}
	Респондеры	Не респондеры	p	Респондеры	Не респондеры	p		
КИСабс.	1,3±0,2	1,3±0,3	0,067	1,4±0,1	1,4±0,1	0,43	0,049	0,052
КИСотн., %	29,1±4,9	31,1±4,9	0,26	38,4±7,4	38,1±7,4	0,65	0,001	0,003
ТСИ ЛСК, см/с в мин	15,1±4,5	15,2±4,1	0,72	19,0±3,2	18,0±3,2	0,59	0,052	0,129
ИВ ЛСК	0,6±0,1	0,7±0,1	0,71	0,9±0,1	0,8±0,2	0,31	0,004	0,008
СВ ЛСК, см/с в мин	12,51±4,21	1,04±0,29	0,62	18,7±3,6	18,8±3,7	0,51	0,031	0,052
НОР, ед.	8,76-10,11	7,21±1,52	0,49	6,91-9,16	6,94-9,14	0,67	0,002	0,036

Примечания:

1. ЛСК – линейная скорость кровотока, КИСабс. - коэффициент изменения скорости абсолютный, КИСотн. - коэффициент изменения скорости относительный, ТСИ - тестовая скорость изменения, ИВ - индекс восстановления, СВ - скорость восстановления, НОР - нормализованный к АД ответ резерва;
2. данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение и минимум-максимум значений;
3. p - коэффициент значимости различий между значениями респондеров и не респондеров; p_{6р} – коэффициент значимости различий между значениями в группе респондеров исходно и после РЧД ПА; p_{6н} – коэффициент значимости между значениями не респондеров исходно и после РЧД ПА.

В данном анализе выбранная величина снижения САД (10 мм рт.ст. для офисных значений и 5 мм рт.ст. для параметров СМАД) не играла принципиальной роли для эффектов коррекции ЦВР у пациентов с РАГ, так как после РЧД ПА уровень АД снижается в обеих группах в большей или меньшей степени, что сдвигает МК в диапазон менее высокого напряжения ауторегуляции, чем и объясняются сравнимые изменения параметров ауторегуляции между респондерами и не респондерами. Значительный интерес представляют впервые полученные нами данные об изменении показателей ЦВР у пациентов, достигших целевых уровней АД после РЧД ПА (табл. 49, 50). Через 6 месяцев после процедуры 39,6% пациентов достигли уровня САД менее 140 мм рт.ст.

Таблица 49. Показатели ЦВР при проведении гипероксического теста у пациентов с РАГ, достигших целевые уровни САД через 6 месяцев после РЧД ПА

Показатели	Здоровые добровольцы (n=23)	Пациенты		p ₁	p ₂
		Исходно	Через 6мес. после РЧД ПА		
КИСабс.	0,72±0,28	0,90±0,09	0,74±0,12	0,052	0,690
КИСотн., %	-18,32±3,21	1,46±0,54	-16,6±0,03	0,021	0,442
ТСИ ЛСК, см/с в мин	8,58±1,54	3,62±1,11	7,96±1,02	0,008	0,126
ИВ ЛСК	1,09±0,11	0,80±0,12	1,02±0,10	0,028	0,241
СВ ЛСК, см/с в мин	2,59±0,21	1,11±0,20	2,42±2,24	0,032	0,526
НОР, ед.	1,11-2,86	0,53-0,97	1,00-2,81	0,002	0,213

Примечания:

1. ЛСК – линейная скорость кровотока, КИСабс. - коэффициент изменения скорости абсолютный, КИСотн. - коэффициент изменения скорости относительный, ТСИ - тестовая скорость изменения, ИВ - индекс восстановления, СВ - скорость восстановления, НОР - нормализованный к АД ответ резерва;
2. данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение и минимум-максимум значений; p₁ – коэффициент значимости различий между значениями исходно и после РЧД ПА; p₂ – коэффициент значимости различий между значениями ЗД и пациентов через 6 месяцев после РЧД ПА.

Таблица 50. Показатели цереброваскулярной реактивности при проведении гиперкапнического теста у пациентов с РАГ, достигших целевые уровни систолического АД через 6 месяцев после РЧД ПА

Показатели	Здоровые добровольцы (n=23)	Пациенты с РАГ (n=19)		P ₁	P ₂
		Исходно	через 6мес. после РЧД ПА		
КИСабс.	1,57±0,23	1,33±0,11	1,50±0,21	0,051	0,690
КИСотн., %	56,87±9,41	33,12±4,90	51,48±6,48	0,025	0,142
ТСИ ЛСК, см/с в мин	23,15±5,29	15,12±4,46	21,24±3,18	0,049	0,432
ИВ ЛСК	0,96±0,11	0,64±0,12	0,93±0,10	0,021	0,241
СВ ЛСК, см/с в мин	27,26±4,23	12,51±4,21	23,72±3,21	0,012	0,226
НОР, ед.	5,23-8,11	8,76-10,11	5,64-8,10	0,014	0,213

Примечание:

1. ЛСК – линейная скорость кровотока, КИСабс. - коэффициент изменения скорости абсолютный, КИСотн. - коэффициент изменения скорости относительный, ТСИ - тестовая скорость изменения, ИВ - индекс восстановления, СВ - скорость восстановления, НОР - нормализованный к АД ответ резерва;
2. данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение и минимум-максимум значений;
3. p₁ – коэффициент значимости различий между значениями исходно и после РЧД ПА; p₂ – коэффициент значимости различий между значениями здоровых добровольцев и у пациентов через 6 месяцев после РЧД ПА.

При рассмотрении полученных данных, очевидно, что через 6 месяцев после РЧД ПА у пациентов, достигших уровня АД менее 140 мм рт.ст. при проведении гиперкапнического нагрузочного теста показатели ЦВР были сопоставимы с показателями цереброваскулярной реактивности здоровых добровольцев, то есть приближались к нормальным значениям. Таким образом, исходно сниженные расчетные коэффициенты и индексы ЦВР пациентов с РАГ

достоверно стремились к нормальным значениям после процедуры РЧД ПА у пациентов, достигших целевых уровней САД менее 140 мм рт.ст.

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 ПА. 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 (по данным МРТ головного мозга) 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 анализе параметров ликвородинамики исходно ее нарушения были разделены на 3 степени: 0 - нет нарушений, 1 степень – есть расширения (увеличение размеров) боковых желудочков мозга или субарахноидальных пространств, 2 степень – имеются оба вида нарушений. При оценке динамики изменений исследуемых параметров было выявлено относительно стабильное количество пациентов без нарушения ликвородинамики, которое сохранялось весь период наблюдения $\chi^2=0,63$ $p=0,43$ и $\chi^2=0,72$ $p=0,40$. Количество случаев нарушений ликвородинамики 1 степени не значимо снижается через 6 мес. ($\chi^2=0,50$, $p=0,49$) и значимо увеличивается через 12 мес. ($\chi^2=4,00$, $p=0,046$) за счет снижения числа случаев без ее нарушений и числа пациентов со 2 степенью ($\chi^2=1,56$ $p=0,21$) изменения ликвородинамики ГМ. Динамика изменения ликвородинамики головного мозга после радиочастотной денервации почечных артерий представлено на рисунке 28.

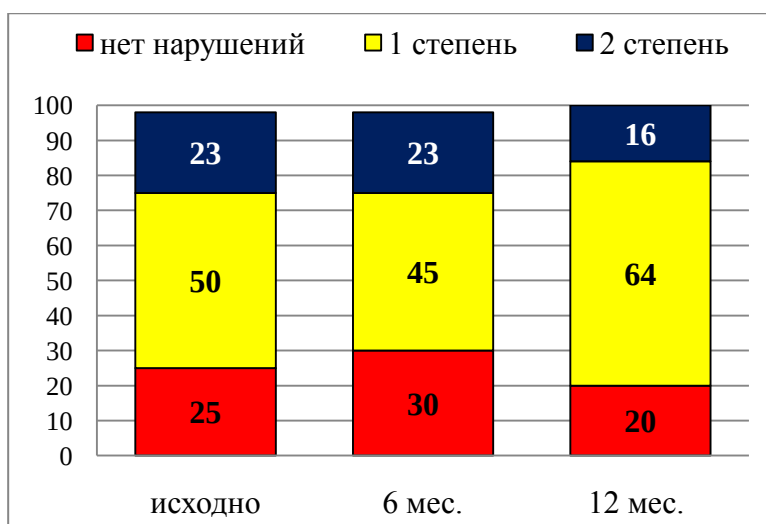


Рисунок 28. Динамика изменения ликвородинамики головного мозга после радиочастотной денервации почечных артерий.

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 McNemar $\chi^2=40,21$ $p=0,000$. При этом частота встречаемости перивентрикулярного отека ГМ, определяемая по 5-ступенчатой классификации оценки гиперинтенсивности сигнала МРТ изображений, значимо не изменялась после процедуры (табл. 51).

Таблица 51. Частота встречаемости (%) перивентрикулярной гиперинтенсивности сигнала по данным МРТ головного мозга исходно, через 6 и 12 месяцев после радиочастотной денервации почечных артерий

Степень перивентрикулярной гиперинтенсивности сигнала	Исходно (n=62)	Через 6 мес., (n=44)	p	Через 12 мес., (n=25)	p
0	10	7	0,31	4	0,08
1	50	50	1,00	48	0,78
2	20	25	0,40	28	0,19
3	18	16	0,71	20	0,72
4	2	2	1,00	-	-

Примечание: p – уровень значимости различий.

Изменения частоты встречаемости в группе пациентов включенных в исследование за период годового наблюдения статистически не значимы. Исходно лакунарные повреждения ГМ были выявлены у 23% пациентов, через 12 месяцев - у 24% ($p=0,50$). Статистически значимо уменьшалось через 12 месяцев после процедуры РЧД ПА число мелкофокальных повреждений в субкортикальной области (кора головного мозга, подкорковое белое вещество, мозжечок) ГМ – месте максимальной их исходной концентрации (табл. 52).

Таблица 52. Частота встречаемости (%) фокальных повреждений белого вещества головного мозга по данным МРТ у пациентов с резистентной АГ исходно, через 6 и 12 месяцев после радиочастотной денервации почечных артерий

Область головного мозга	исходно	6 мес.	p	12 мес.	p
Крупнофокальные повреждения					
I	16	16	1,00	12	0,42
II	2	4,5	0,22	0	0,25
III	2	0	0,25	0	0,25
Мелкофокальные повреждения					
I	75	72	0,72	60	0,02
II	2	4,5	0,22	0	0,25
III	7	9	0,60	5	0,38

Примечание: p – уровень значимости различий.

К настоящему времени подробный анализ частоты встречаемости структурных изменений головного мозга по данным МРТ изображений у пациентов с РАГ и анализ динамики изменений головного мозга после РЧД ПА был проведен Г.В. Семке в 2015г. в НИИ кардиологии г. Томска в группе пациентов с РАГ ($n=65$), в состав которой входили пациенты и с сахарным диабетом [65]. Анализ группы без СД до настоящего времени не проводился. В целом динамика параметров МРТ-изменений ГМ в исследуемой нами группе и представленные в литературе для смешанной группы сопоставимы. Таким

образом, было выявлено, что при наличии структурных изменений ГМ практически у всех пациентов выявлены нарушения ЦВР, установлен факт статистически значимых изменений параметров ЦВР после РЧД ПА с уменьшением признаков ВЧГ и снижением частоты встречаемости пациентов с фокальными повреждениями после процедуры. Эти данные получены впервые и являются приоритетными.

В настоящее время, в период активного изучения безопасности РЧД ПА, как нового инвазивного метода лечения гипертонии, большинство исследователей справедливо сосредоточились на изучении вероятных интра- и пост-процедурных осложнений, связанных с периоперационным риском вмешательства и непосредственного РЧ воздействия на стенку артерии и функцию почки [168, 201, 232, 358, 326]. В данном направлении проведено большое количество исследований, что позволило признать саму процедуру инвазивного воздействия РЧД ПА безопасной, согласно мнению экспертов Европейского общества по гипертонии (ESH) [380, 298]. Но в литературе мы не нашли исследований по изучению безопасности и эффективности процедуры в отношении мозгового кровотока и его реактивности. Мониторирование параметров ЦВР на фоне выраженного снижения АД у пациентов с длительно существующим синдромом АГ чрезвычайно важно, так как эта группа пациентов находится в зонах высоковероятного срыва регуляции МК, испытывая ежедневное значительное напряжение компенсаторных возможностей резерва МК [30, 13]. Кроме того, длительно существующий гипертензионный синдром сдвигает регуляторную кривую мозгового кровотока в сторону более высоких адаптивных значений АД и лица с хронической системной гипертонией становятся, со временем, более устойчивы к высокому уровню АД [26] и более уязвимы к его внезапному и быстрому снижению. Поэтому, оценка влияния РЧД ПА на ЦВР у пациентов с РАГ и впервые полученные в нашем исследовании данные о безопасности и эффективности процедуры в этом направлении, на наш взгляд, актуальны и необходимы для более широкого внедрения метода в практическое здравоохранение.

7.3 Кардиопротективные эффекты радиочастотной денервации почек при лечении пациентов с резистентной артериальной гипертензией и предикторы эффективности процедуры

Для изучения вероятных кардиопротективных эффектов процедуры РЧД ПА был проведен сравнительный анализ параметров эхокардиографии в динамике: исходно, через 6, 12 и 24 месяца после процедуры (табл. 53).

После проведения РЧД ПА наблюдалась лишь тенденция к изменению параметров, определяющих гипертрофию и геометрию ЛЖ, которые не достигали статистически значимых изменений. Через 6 месяцев после процедуры намечалась тенденция к увеличению ранее сохранной фракции выброса ЛЖ и статистически значимо уменьшился его конечный диастолический размер, соответственно и конечный диастолический объем, что в целом характеризует положительный эффект процедуры. Следует отметить, что в настоящее время во многих клинических и экспериментальных, в том числе и Sham-контролируемых исследованиях, был продемонстрирован кардиопротективный эффект в виде увеличения ФВ, уменьшений толщины стенок и массы миокарда и ЛЖ [130, 285, 298, 306, 312].

Отсутствие статистически значимой положительной динамики изменения ЭхоКГ показателей в нашем исследовании может быть объяснимо отсутствием выраженной исходной ГЛЖ у пациентов, включенных в исследование. В частности, средние значения размеров ЛЖ были в пределах нормы, МЖП и ЗС ЛЖ - незначительно утолщены, соответственно и расчетное значение индекса массы миокарда ЛЖ было в пределах нормальных значений в среднем по группе. Для доказательства данного предположения был проведен анализ относительного распределения пациентов в исследуемой группе и оценка его изменений в динамике после РЧД ПА. При оценке относительного распределения пациентов с гипертрофией ЛЖ и без нее, обращало на себя внимание прогрессирующее снижение доли пациентов с ГЛЖ после лечения (рис. 29).

Таблица 53. Параметры эхокардиографии у пациентов с резистентной АГ исходно и после процедуры радиочастотной денервации почечных артерий

Параметры	Исходно		Через 6 месяцев			Через 12 месяца			Через 24 месяца		
	М	SD	М	SD	p ₆	М	SD	p ₁₂	М	SD	p ₂₄
КДР ЛЖ, мм	47,56	3,84	46,62	4,00	0,15	46,54	3,51	0,10	46,17	3,47	0,02
КСР ЛЖ, мм	29,97	3,58	29,61	3,24	0,42	28,98	3,44	0,31	29,72	3,37	0,78
Фракция выброса ЛЖ, %	65,79	5,22	67,11	6,44	0,07	67,25	7,77	0,54	66,67	7,22	0,92
МЖП, мм	14,17	2,53	13,97	2,32	0,35	13,87	2,00	0,30	13,75	2,05	0,96
ЗС ЛЖ, мм	12,99	1,93	12,88	1,92	0,55	13,17	2,25	0,81	12,69	2,47	0,74
ММ ЛЖ, г	261,6	73,76	251,4	74,21	0,21	247,1	63,59	0,14	246,2	77,99	0,60
ИММ ЛЖ г/м ²	100,59	45,95	98,60	98,60	0,43	0,51	43,93	0,51	98,60	43,93	0,51
ОТС ЛЖ	0,59	0,11	0,58	0,58	0,10	0,80	0,10	0,80	0,58	0,10	0,80

Примечания:

1. p - уровень значимости различий, М – среднее значение, SD – стандартное отклонение, КДР - конечный диастолический размер, ЛЖ – левый желудочек, КСР – конечный систолический размер, МЖП - межжелудочковая перегородка, ЗС – задняя стенка, ММ – масса миокарда, ИММ – индекс ММ, ОТС – относительная толщина стенок
2. P_{6,12,24} – уровень значимости различий значений при сравнении параметров исходно и через 6, 12, 24 месяца.

Учитывая наличие малого числа наблюдений, был использован точный критерий Фишера. 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. $\chi^2=3,39$, $p=0,044$.

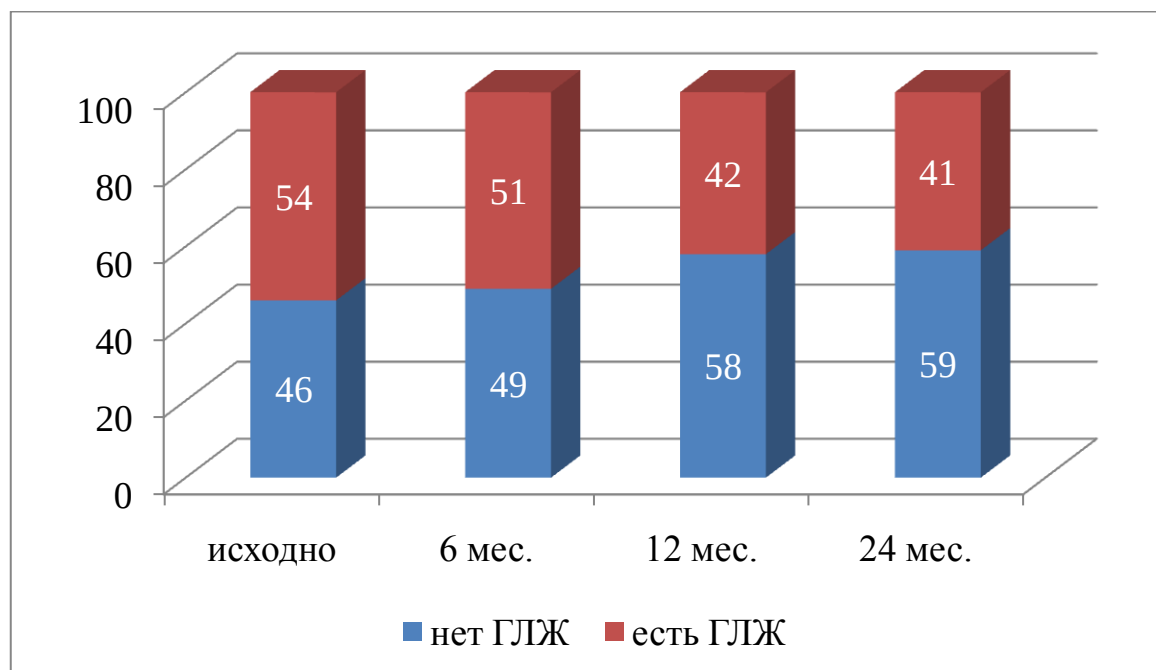


Рисунок 29. Относительное распределение пациентов в зависимости от наличия или отсутствия гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) исходно и через 6-12-24 месяцев (мес.) после радиочастотной денервации почечных артерий.

При анализе динамики изменения ММ ЛЖ после РЧД ПА, 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 ПА. При сравнительном анализе параметров 1-й и 2-й групп было выявлено, что изменения ММ ЛЖ были у равного количества мужчин - 18% ($n=11$) и женщин - 18% ($n=11$), во 2-й группе 37% ($n=22$) и 27% ($n=16$) соответственно ($\chi^2=0,35$, $p=0,55$). Исходные параметры морфометрии, центральной и сердечной гемодинамики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 54. По возрасту, исходным значениям индекса массы тела, количеству принимаемых групп препаратов, исходным значениям уровней ЧСС и САД/ДАД, показатели не

различались (медиана [Q₂₅; Q₇₅]): ЧСС (-4,0 [-20; 4,0]% и -5,0 [-18,0; 6,0]%, p = 0,70), офисных и среднесуточных САД/ДАД: (-7,0 [-34,0; 3,0]%/ -5,0 [-17,9; 3,0]% сравнение -8,3 [-40,1; 17,0]%/ -4,24 [-15,8; 6,0]%, p=0,22/0,08 и -4,05 [-15,0; 6,0]%/ -1,3 [-8,0; 7,0]% сравнение -1,7 [-14,1; 13,0]%/ 0,8 [-10,0; 16,0]%, p=0,44/0,42). 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 [20].

Таблица 54. Исходные параметры морфометрии, центральной и сердечной гемодинамики пациентов, включенных в исследование

Показатели	Группа 1 (n=22)		Группа 2 (n=38)		p
	М	SD	М	SD	
Возраст, годы	54,18	6,36	54,63	11,02	0,862
Индекс массы тела, г/м ²	34,88	6,44	31,80	5,96	0,067
Число групп медикаментов	3,82	0,91	4,17	1,18	0,242
Систолическое АД, мм рт.ст.	172,01	17,93	176,50	23,68	0,447
Диастолическое АД, мм рт.ст.	101,19	13,32	102,00	15,74	0,841
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	155,55	15,12	15,23	162,13	0,125
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	92,47	10,47	92,84	17,22	0,571
ЧСС, уд./мин	72,12	8,52	69,72	10,47	0,332
Размер левого предсердия, мм	40,68	3,98	41,67	5,40	0,462
Конечный диастолич.размер ЛЖ, мм	48,32	3,06	47,08	4,52	0,263
Конечный систолич.размер ЛЖ, мм	30,86	2,70	29,24	4,14	0,107
Фракция выброса, %	65,41	3,72	67,15	5,56	0,199
Межжелудочковая перегородка, мм	15,57	3,38	13,71	2,27	0,015
Задняя стенка, мм	14,52	2,69	12,68	2,69	0,005
Масса миокарда ЛЖ, г	308,05	95,97	242,69	71,99	0,005
Левое предсердие, мл/м ²	40,70	7,91	40,22	8,60	0,916
Е, см/с	63,33	14,61	58,47	20,37	0,603
А, см/с	77,00	13,01	72,53	14,48	0,520

Таблица 54.

Продолжение

Показатели	Группа 1 (n=22)		Группа 2 (n=38)		p
	М	SD	М	SD	
E/A	0,83	0,20	0,82	0,28	0,907
ВИР, мс	109,83	14,72	118,00	16,99	0,316
DT, мс	210,00	27,59	206,33	38,35	0,835
A duration, мс	151,33	12,39	155,13	19,37	0,663
E valsalve, см/с	47,50	5,09	50,29	15,04	0,667
A valsalve, см/с	68,67	13,82	69,07	20,09	0,965
septal e`	6,85	2,78	6,61	3,37	0,881
septal a	10,47	3,48	9,75	3,52	0,679
lateral e`	8,43	2,72	8,22	2,39	0,860
lateral a	10,95	2,64	11,97	3,50	0,531
septal E/e`	10,20	3,56	10,73	5,40	0,829
lateral E/e`	8,07	2,71	7,53	2,77	0,689

Примечания:

1. М – среднее значение, SD – стандартное отклонение, p - уровень значимости различий между 1 и 2 группами;
2. ЧСС – частота сердечных сокращений, ВИР - время изоволюметрического расслабления, E скорость трансмитрального кровотока в фазу диастолического наполнения, A - скорость трансмитрального кровотока в фазу систолы предсердий, DT- время замедления трансмитрального потока во время раннего диастолического наполнения ЛЖ, A-duration – продолжительность трансмитрального потока в предсердную систолу, E-valsalve максимальная скорость кровотока во время раннего диастолического наполнения ЛЖ пробы Вальсальва, A-valsalve - максимальная скорость трансмитрального потока во время предсердной систолы пробы Вальсальва; septal e` и lateral e` - ранняя диастолическая скорость септальной и латеральной створок фиброзного кольца митрального клапана, septal a` и lateral a` - скорость движения септальной и латеральной створок фиброзного кольца митрального клапана в фазу систолы предсердий.

Хорошо известно не равное влияние различных классов антигипертензивных препаратов на процессы регрессии ММ ЛЖ, поэтому был проведен сравнительный анализ терапии в исследуемых группах (табл. 55). Не было выявлено значимых различий в структурном подходе к терапии. Таким образом, была исключена вероятность влияния классовых преимуществ тех или иных медикаментов на регрессию ММ ЛЖ в исследуемых группах.

Таблица 55. Классы антигипертензивных препаратов применявшиеся для лечения пациентов с резистентной АГ в период наблюдения

Препараты	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=38)	χ^2	p
Бета-блокаторы	81,8%	71,1%	0,86	0,35
Блокаторы кальциевых каналов	68,2%	78,9%	0,86	0,35
Ингибиторы АПФ или сартаны	90,9%	94,7%	0,33	0,57
Другие (альфа блокаторы, блокаторы имидазолиновых рецепторов, антагонисты альдостерона)	40,9%	50,0%	0,46	0,49

Примечание:

1. Группа 1 – пациенты с уменьшением ММ ЛЖ более чем на 10 г.; группа 2 – пациенты с уменьшением ММ ЛЖ менее чем на 10 г. или увеличением ММ ЛЖ через 6 месяцев после процедуры РЧД ПА
2. АПФ – ангиотензин превращающий фермент
3. χ^2 – критерий согласия, p - уровень значимости различий,

Был проведен корреляционный анализ между ММ ЛЖ и значениями исходных уровней САД/ДАД и ЧСС; а так же их динамикой (табл. 56). 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 этом не было выявлено сколько-нибудь значимой связи с диастолическим размером полости ЛЖ.

Таблица 56. Корреляционный анализ параметров динамики массы миокарда ЛЖ с исходными уровнями и динамикой систолического и диастолического АД, частоты сердечных сокращений, толщины стенок и конечного диастолического размера ЛЖ через 24 недели после радиочастотной денервации почечных артерий

Параметры	Все (n=60)		Группа 1 (n=22)		Группа 2 (n=38)	
	г	р	г	р	г	р
САД, мм рт.ст.	0,18	0,23	-0,26	0,30	0,25	0,15
ДАД, мм рт.ст.	-0,09	0,56	-0,16	0,48	0,21	0,24
Ср.сут. САД, мм рт.ст.	0,21	0,20	-0,20	0,32	0,28	0,23
Ср.сут. ДАД, мм рт.ст.	-0,05	0,42	-0,18	0,52	0,19	0,29
ЧСС, уд/мин	-0,34	0,02	-0,41	0,05	0,02	0,92
Динамика ср.дн. САД, мм рт.ст.	0,03	0,85	-0,14	0,57	-0,07	0,73
Динамика ср.дн. ДАД, мм рт.ст.	0,09	0,54	0,09	0,69	-0,27	0,18
Динамика ср.ноч. САД, мм рт.ст.	-0,04	0,80	0,04	0,87	-0,08	0,67
Динамика ср.ноч. ДАД, мм рт.ст.	0,04	0,79	0,07	0,77	-0,12	0,55
Динамика ср.сут. ЧСС, уд/мин	-0,03	0,87	0,25	0,30	-0,23	0,25
МЖП, мм	-0,41	0,005	-0,56	0,02	0,11	0,57
ЗС ЛЖ, мм	-0,37	0,01	-0,71	0,002	0,17	0,37
КДР ЛЖ, мм	-0,08	0,61	-0,10	0,65	0,34	0,06

Примечания:

1. г – коэффициент корреляции, р - уровень значимости корреляции;
2. САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ср.сут. – среднесуточное значение, ЧСС – частота сердечных сокращений, ср.дн. – среднедневное значение, ср.ноч. – средненочное значение, КДР - конечный диастолический размер, МЖП - межжелудочковая перегородка, ЗС – задняя стенка, ЛЖ – левый желудочек, КДР – конечный диастолический размер.

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 (табл. 57) 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 ПА их число практически не изменялось: 60% и 53% $\chi^2=1,35$ $p=0,246$; $\chi^2=0,25$ $p=0,617$ соответственно. Анализируя пациентов по отдельным параметрам, характеризующим диастолическую функцию ЛЖ, следует отметить тенденцию к сокращению объемов левого предсердия, достигающего статистической значимости в течение 12 месяцев после процедуры. Была выявлена тенденция к снижению максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения ЛЖ - E при не значимом изменении максимальной скорости трансмитрального потока во время предсердной систолы -A и соотношении E/A, которое находилось в диапазоне нормальных значений весь период наблюдения. Средние значения эхокардиографических параметров диастолической функции ЛЖ в наблюдаемой группе пациентов исходно соответствовали нормальным: ВИР (норма >105 с) – время изоволюметрического расслабления, DT - время замедления трансмитрального потока во время раннего диастолического наполнения ЛЖ (>200 мс), Aduration – продолжительность трансмитрального потока во время предсердной систолы, расчетные показатели septal E/e' и lateral E/e' - отношения скорости раннего диастолического направления трансмитрального потока к ранней диастолической скорости септальной и латеральной створок фиброзного кольца митрального клапана (норма $< 0,15$). Средние значения скорости движения створок фиброзного кольца в раннюю диастолу исходно были: septal $e' < 8$ (сниженные), lateral $e' < 10$ (сниженные) и продолжали снижаться, достигая статистической значимости через 2 года наблюдения, что в целом по группе нельзя охарактеризовать как положительный эффект лечения, так как это составляющие компоненты, которые характеризуют ранние признаки формирования диастолической дисфункции [290], которая сохранялась и после процедуры.

Таблица 57. Параметры диастолической функции сердца исходно и после радиочастотной денервации почечных артерий 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. пред-сердие, 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

Таблица 57.

Продолжение

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:

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

Безусловно, наблюдение за показателями объема ЛП при данном типе вмешательства перспективно и высока вероятность достижения убедительной статистической значимости положительного эффекта процедуры при увеличении числа наблюдений. Это предположение соответствует данным исследований появившихся в последнее время [179, 205, 299, 304, 380]. В частности, в марте 2016 года были опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования - фармакотерапия и РЧД ПА у 25 пациентов с ХСН и сохраненной ФВ. Исследование было проведено в Миннесоте (США), для РЧД ПА использовался катетер Symplicity, как и у наших пациентов. В исследовании продемонстрировано статистически значимое снижение объема ЛП, изменение показателей E / e' было у 31% против 13%, $p = 0,04$. [305]. Был проведен комплексный анализ параметров диастолической функции ЛЖ у всех пациентов с РАГ, включенных в исследование, определено относительное процентное распределение пациентов по типу нарушения диастолической дисфункции исходно и после РЧД ПА (рис. 30). Следует отметить, что в данном исследовании не было пациентов с нарушением диастолической функции 3-го типа.

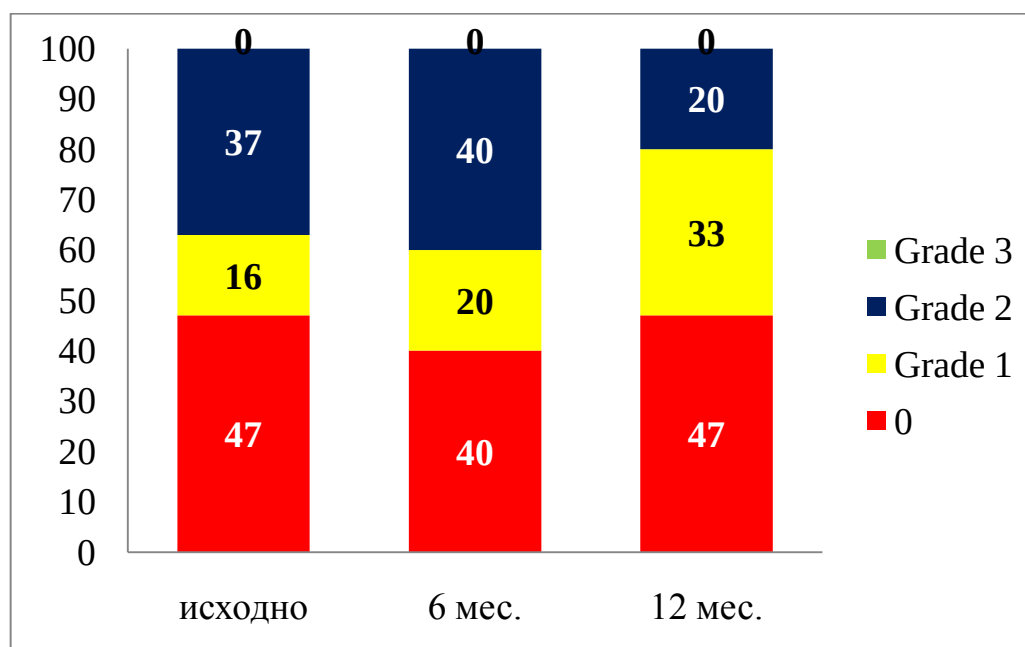


Рисунок 30. Относительное распределение пациентов в зависимости от типа нарушения диастолической дисфункции ЛЖ исходно и через 6 и 12 месяцев после радиочастотной денервации почечных артерий.

Через 6 месяцев после процедуры радиочастотной денервации почечных артерий не отмечалось статистически значимой динамики перераспределения пациентов по степени нарушения диастолической функции ЛЖ. Количество пациентов с нормальной функцией уменьшилось не значимо McNemar $\chi^2=1,35$, $p=0,246$, количество пациентов с 1-м типом дисфункции ЛЖ увеличилось значимо ($\chi^2=38,16$, $p=0,000$) и со 2-м - на 3% ($\chi^2=4,99$, $p=0,026$). Через 12 месяцев произошла трансформация частоты встречаемости вариантов диастолической функции ЛЖ с достижением статистически значимых различий - 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 ($\chi^2=24,3$, $p=0,000$). Число пациентов с нормальной функцией ЛЖ не изменилось. Полученные в исследовании данные можно рассматривать, как положительный кардиопротективный эффект РЧД ПА, так как влияние других факторов было исключено, в том числе влияние консервативной терапии. Поскольку работы, посвященные комплексной оценке диастолической дисфункции ЛЖ и изучению изменения стадийности процесса после процедуры РЧД ПА, не проводились, полученные нами результаты являются новыми и приоритетными. В то же время наши данные согласуются с другими исследованиями, в которых было выявлено улучшение диастолической функции по ее отдельным параметрам [365, 308].

Следующим фрагментом нашего исследования кардиопротективных эффектов радиочастотной денервации почечных артерий был анализ изменения геометрии ЛЖ. Была выявлена статистически 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 с уменьшением ИММ ЛЖ, что видно по изменению относительных величин распределения по данным таблицы сопряженности (табл. 58).

Таблица 58. Частота встречаемости типов геометрии левого желудочка у пациентов с резистентной артериальной гипертензией исходно и после радиочастотной денервации почечных артерий

Типы геометрии левого желудочка	До процедуры (n=57)	Через 6 месяцев (n=47)	Через 12 месяцев (n=40)	Через 24 месяца (n=17)
Нормальный ЛЖ, %	12	6	6	6
χ^2/p		61,9/0,000	61,9/0,000	61,9/0,000
Концентрическая ГЛЖ, %.	56	51	42	41
χ^2/p		0,3/0,558	3,9/0,033	4,5/0,024
Эксцентрическая ГЛЖ, %	0	0	0	0
Концентрическое ремоделирование, %	32	43	52	53
χ^2/p		6,5/0,011	8,2/0,003	9,0/0,002

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

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. 59).

Миокардиальный стресс характеризует силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ и является количественным отражением величины пред- и пост- нагрузки ЛЖ. В конце диастолы он выражает преднагрузку, в конце систолы – постнагрузку [35]. Хорошо известно, что именно АГ одна из наиболее частых причин развития изменения геометрии сердца и его ремоделирования, которая на ранних этапах является адаптивной реакцией на возрастающий миокардиальный стресс на стенки ЛЖ при повышении АД. В соответствии с образцом компенсаторного ответа толщина стенки ЛЖ должна увеличиваться пропорционально уровню АД для поддержания нормального миокардиального давления.

Таблица 59. Параметры систолического и диастолического миокардиального стресса левого желудочка у пациентов с резистентной артериальной гипертензией исходно и после радиочастотной денервации почечных артерий

Срок наблюдения	Диастолический миокардиальный стресс, дин/см ²			Систолический миокардиальный стресс, дин/см ²		
	М	SD	р	М	SD	р
исходно	204,86	63,94		462,36	141,05	
Через 6 мес.	175,85	60,59	0,000	389,32	141,50	0,000
исходно	206,30	63,87		471,22	147,23	
Через 12 мес.	171,89	43,89	0,000	384,77	105,22	0,000
исходно	178,73	35,80		416,73	65,43	
Через 24 мес.	150,59	38,96	0,000	339,55	78,76	0,000

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

В данном исследовании структурные изменения ЛЖ, происходящие у пациентов с РАГ, были представлены тремя геометрическими моделями. Значимое большинство пациентов имели наиболее неблагоприятный, в прогностическом плане, тип ремоделирования ЛЖ - концентрическую гипертрофию, не было пациентов с эксцентрическим типом ГЛЖ, значительное число пациентов имели концентрическое ремоделирование и малое количество - нормальную геометрию ЛЖ, что разительно отличается от пациентов с контролируемой АГ. По данным А.О. Конради 2003г., из 734 больных с контролируемой АГ, включенных в исследование, пациенты с нормальной геометрией составили 30%, с концентрической гипертрофией – 32%, с эксцентрической гипертрофией – 31%, с концентрическим ремоделированием – 7% [21]. А. Ganaу et al. в 1992 г. определили гемодинамические особенности и состояние сократимости ЛЖ у 165 пациентов с АГ в зависимости от его геометрической модели [264]. Пациенты с концентрической гипертрофией ЛЖ, как правило, характеризуются увеличенным общим периферическим сосудистым сопротивлением и увеличением сердечного индекса. Вместе с тем,

концентрическая ГЛЖ часто сопряжена со снижением ударного и сердечного индекса и более ранним развитием признаков хронической сердечной недостаточности или ее острой формой во время гипертонического криза. Гипертрофия кардиомиоцитов и структурная дезорганизация миокардиофибрилл являются следствием нейрогормональной активации в результате перегрузки давлением, вызывающей нарушения сократимости и растяжимости кардиомиоцитов, которые, по крайней мере, частично компенсируются увеличением толщины стенки ЛЖ, что сохраняет его функцию на уровне камер сердца. Кроме того, чрезмерное увеличение массы миокарда ЛЖ, сверх необходимого для компенсации повышенной нагрузки на него («несоответствующая» масса миокарда ЛЖ), выявляется именно при концентрической гипертрофии. На структурном уровне гипертрофия ЛЖ вследствие перегрузки давлением характеризуется более выраженными нарушениями на уровне саркомеров и экстрацеллюлярного матрикса, в отличие от перегрузки объемом [296, 340]. Этим объясняется значительное преобладание концентрической геометрии ЛЖ в течение естественной прогрессии РАГ. Ряд научных работ указывают на то, что наличие АГ является фактором риска развития постинфарктного ремоделирования, в частности по данным отечественных авторов Т.А. Нечесова и соавт. проведено исследование, целью которого было изучение влияния предшествующей АГ на течение ИМ в остром периоде и на процессы ремоделирования в ранние сроки после ИМ, более обширное поражение миокарда, более выраженное нарушение сегментарной сократимости ЛЖ и, как следствие, тенденция к более выраженной дилатации полости ЛЖ отмечены у больных с АГ в анамнезе [35]. Кроме того, по данным ряда проспективных наблюдений установлено, что уровень сердечно-сосудистого риска осложнений был наиболее высоким именно в группе пациентов с концентрической гипертрофией ЛЖ [81, 225, 294, 362].

Таким образом, полученные нами данные о снижении миокардиального стресса, как стимула к дилататорным процессам в миокарде, с параллельным снижением числа пациентов с концентрической ГЛЖ 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 ПА.

В настоящее время большинство исследований подтверждают кардиопротективный эффект РЧД ПА - снижение ММ ЛЖ и нормализацию параметров функции сердца. Данные были получены как в эксперименте, так и в клинических исследованиях уже через 6 месяцев после процедуры РЧД ПА. В опубликованных работах было показано снижение ММ ЛЖ после процедуры РЧД ПА при отсутствии эффекта в контрольной группе, продолжающей терапию, что свидетельствует о дополнительной самостоятельной эффективности процедуры [156, 157]. Несмотря на оптимистичные результаты исследований, представленных к данному моменту, положительного влияния РЧД ПА на структурно функциональные нарушения сердца, мы знаем, что абсолютная нормализация этих нарушений, особенно у пациентов с тяжелыми формами гипертонии, никогда не происходит в 100% случаев. Так как любой метод лечения не является универсальным в сложном патофизиологическом механизме формирования самой ГБ и этапно-развивающихся поражений органов-мишеней, как мы наблюдали и в нашем исследовании. В связи с этим, для оценки социально-экономической значимости нового метода лечения и его внедрения в практику, актуальной проблемой является поиск предикторов эффективности РЧД ПА с последующим формированием алгоритма оправданного отбора потенциальных респондеров перед процедурой.

На данный момент мы провели самое большое число наблюдений больных с РАГ после процедуры РЧД ПА в России. Как и в зарубежных исследованиях, мы наблюдали снижение ММ и изменение параметров диастолической функции ЛЖ, но статистически значимым оно было лишь у части пациентов при соотносимых типах медикаментозного лечения и данных антропометрии, отсутствии гендерных различий и равных исходных значениях уровней и динамики АД и ЧСС между группами с регрессией ММ ЛЖ и без нее. Принимая во внимание патогенез развития гипертензии и область приложения метода РЧД ПА, правомочным было ожидать, что пациенты, имевшие исходно большие объемы полостей ЛЖ, будут

иметь и более выраженную регрессию ММ ЛЖ за счет снижения объема циркулирующей крови, и как следствие, уменьшение, определяемых при эхокардиографическом контроле, объемов полостей ЛЖ. Однако мы обнаружили, что только исходная большая толщина стенок ЛЖ была определяющей для процессов регрессии ММ ЛЖ в отличие от ожидаемых изменений других параметров в группах, в том числе от значений и динамики ЧСС и АД.

Математическая модель расчета динамики ММ ЛЖ включает размеры каждой из стенок ЛЖ и можно полагать, что статистическая значимость могла быть определена участием этих параметров в расчетной формуле массы, но в этом случае и конечно-диастолический размер также должен был определять регресс ММ ЛЖ, чего в действительности не наблюдалось. Для устранения ограничений сравнительных методов исследования был проведен корреляционный анализ, который подтвердил наличие взаимосвязи между динамикой ММ и исходными значениями МЖП и ЗС ЛЖ и не выявил зависимости от размеров полости ЛЖ. Анализ множественной регрессии подтвердил самостоятельную и большую значимость исходных величин ЗС ЛЖ и МЖП, а не исходных значений КДР, ЧСС или АД [20, 273]. Вызванная АГ диастолическая дисфункция чаще ассоциирована с концентрической ГЛЖ и сама по себе может индуцировать появление симптомов и признаков СН, что определяет ее прогностическую роль. Поэтому эффекты трансформации ДФ ЛЖ следует расценивать как положительный кардиопротективный эффект РЧД ПА. Более детальный анализ или поиск предикторов среди показателей, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ, нам представляется еще преждевременным, учитывая большой комплекс суммарно оцениваемых показателей, которые объективно определяют стадию ДД и исходя из численности наблюдений.

Таким образом, в данном фрагменте нашего исследования было установлено, что лечение с использованием нового метода РЧД ПА приводит к прогрессирующему снижению объема ЛП, уменьшению доли пациентов с ГЛЖ после лечения с положительной трансформацией диастолической дисфункции и геометрии ЛЖ. 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 были исходные значения толщины стенок ЛЖ. Значения МЖП – $M/Me=15,6/15,0$ мм и ЗС ЛЖ - $13,9/13,5$ мм определяли прогностическую значимость размеров МЖП и ЗС ЛЖ для потенциальных респондеров.

7.4 Безопасность и нефропротективные эффекты радиочастотной денервации почек при лечении пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Поскольку принципом действия симпатической денервации является повреждающее воздействие радиочастотной энергии на сосудистую стенку почечных артерий с одной стороны, и пациенты с резистентной артериальной гипертензией, тропны к быстрому развитию и прогрессированию почечной дисфункции, вследствие повреждающего действия повышенного АД, с другой стороны. Все исследователи единодушны во мнении, что необходимы дополнительные исследования безопасности и эффективности процедуры для функции почек. Единичные исследования с малым количеством участников, демонстрирующие положительное влияние на функциональные изменения почек также требуют дальнейшего изучения. В связи с этим, основной целью данного фрагмента нашего исследования было определение безопасности и вероятных нефропротективных эффектов процедуры радиочастотной денервации почечных артерий.

В исследование были включены пациенты из основной группы пациентов с РАГ, кому была проведена РЧД ПА и применены специальные методы УЗИ почечных артерий, сегментарных артерий почек, динамической сцинтиграфии и лабораторные методы оценки функции почек. Средний возраст исследуемых соответствовал основной группе и составлял $52,2 \pm 9,1$ лет; индекс массы тела (ИМТ) – $32,8 \pm 6,4$. В среднем пациенты принимали 4 группы антигипертензивных препаратов, включая диуретик. В группу входили пациенты с высокой степенью гипертензии, без клинически значимого нарушения функции почек. Исходные

значения параметров пациентов с РАГ, которые исследовались в динамике после процедуры РЧД ПА, представлены в таблицах 38, 60 и 62.

Оценивая доплерографические суммарные средние значения показателей правой и левой почек, следует отметить, что они были в пределах нормальных значений исходно, и не было выявлено каких-либо различий параметров кровотока в стволе ПА после процедуры РЧД ПА, как в ранние, так и в отдаленные сроки наблюдения (табл. 60, 61).

Показатели максимальной скорости кровотока наиболее чувствительны к повреждению интимы сосуда и изменению его диаметра, поэтому отсутствие значимых изменений данной скорости свидетельствует, прежде всего, об отсутствии существенных повреждений ствола ПА – место непосредственного нанесения радиочастотных абляций. При динамическом наблюдении было выявлено увеличение минимальных скоростей кровотока, статистически значимое в сегментарных артериях непосредственно после процедуры и сохраняющееся в отдаленные сроки. Важно отметить, что было зафиксировано высоко значимое снижение резистивных индексов в сегментарных артериях.

Результаты сравнительного группового анализа параметров в динамике лечения представлены в таблицах 60, 61 и персонифицированного анализа пациентов в течение всего периода наблюдения – на рисунке 31. Полученные результаты, можно расценивать, как отчетливый нефропротективный эффект процедуры радиочастотной денервации почечных артерий, так как снижение величины резистивного индекса свидетельствует о снижении периферического сопротивления дистальных сосудов почек, что уменьшает нагрузку давлением и, следовательно, риск прогрессирования почечной недостаточности.

Таблица 60. Допплерографические параметры кровотока почечных артерий пациентов с резистентной АГ исходно, через 1 неделю и 6 месяцев после радиочастотной денервации почечных артерий

Параметры	Исходно (n=48)	Через 1 неделю		Исходно (n=42)	Через 6 месяцев	
	M±SD	M±SD	p	M±SD	M±SD	p
Vps. ствола ПА, см/с	79,92±21,41	79,92±21,41	0,817	82,08±20,61	81,49±21,90	0,853
Ved. ствола ПА, см/с	27,86±8,78	29,18±6,65	0,170	28,11±8,92	29,30±8,99	0,406
RI ствола ПА	0,65±0,13	0,63±0,07	0,137	0,66±0,12	0,63±0,07	0,087
Vps. сегментарных артерий почек, см/с	43,25±8,86	43,34±8,72	0,917	43,68±8,81	42,51±7,99	0,320
Ved. сегментарных артерий почек	17,34±4,05	18,42±4,25	0,012	17,29±4,23	17,79±4,56	0,417
RI сегментарных артерий почек	0,60±0,07	0,57±0,06	0,001	0,60±0,07	0,58±0,06	0,040

Примечания:

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

Таблица 61. Допплерографические параметры кровотока почечных артерий пациентов с резистентной АГ исходно, через 12 и 24 месяца после радиочастотной денервации почечных артерий

Параметры	Исходно (n=36)	Через 12 месяцев		Исходно (n=14)	Через 24 месяца	
	M±SD	M±SD	p	M±SD	M±SD	p
Vps. ствола ПА, см/с	80,00±20,00	83,04±20,66	0,336	84,93±18,45	90,27±18,73	0,188
Ved. ствола ПА, см/с	27,78±7,78	30,47±8,65	0,050	28,33±7,65	31,90±8,75	0,083
RI ствола ПА	0,65±0,14	0,61±0,10	0,160	0,70±0,16	0,65±0,06	0,178
Vps. сегментарных артерий почек, см/с	43,45±9,17	44,18±9,89	0,643	44,47±7,42	48,30±7,96	0,099
Ved. сегментарных артерий почек	17,39±4,02	18,74±4,64	0,063	16,93±3,63	19,75±3,36	0,012
RI сегментарных артерий почек	0,60±0,07	0,57±0,06	0,008	0,62±0,08	0,59±0,06	0,041

Примечания:

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

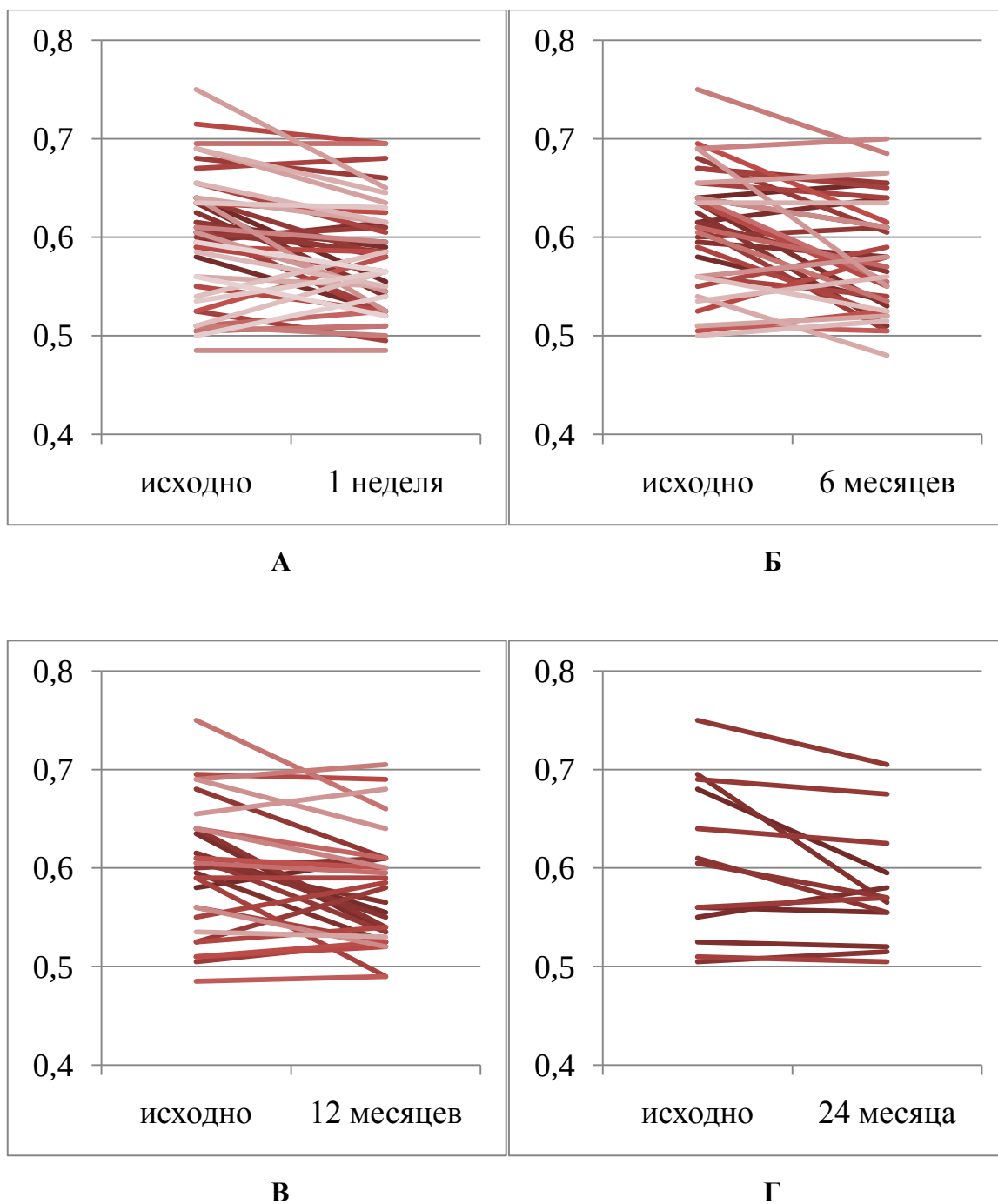


Рисунок 31. Данные персонифицированной оценки резистивного индекса сегментарных артерий почек пациентов с резистентной АГ исходно, через 1 неделю (А), 6 месяцев (Б), 12 месяцев (В) и 24 месяца (Г) после радиочастотной денервации почечных артерий.

Таким образом, при доплерографическом контроле сосудистого русла почечных артерий до и после процедуры радиочастотной денервации почечных артерий получены убедительные данные об отсутствии значимых изменений максимальных скоростных показателей кровотока в стволе ПА, а, следовательно, отсутствии значимых посттравматических стенозирования ствола ПА, что доказывает безопасность метода. Были выявлены нефропротективные эффекты процедуры РЧД ПА в виде снижения внутрипочечного периферического сопротивления сосудов и увеличения дистального кровотока почек.

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. 32). При анализе таблиц сопряженности χ^2 видна тенденция к снижению числа случаев встречаемости нарушений объемного кровотока через 6 месяцев после РЧД ПА, эта тенденция слабо сохранялась к 12 месяцам. Не было выявлено статистически значимых изменений числа случаев нарушений фильтрационной функции почек после процедуры, которая исходно наблюдалась по данным сцинтиграфии более чем у 1/3 пациентов. 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. Это подтверждается и статистически значимым сокращением периода полувыведения индикатора из почечной паренхимы: исходные значения - $4,17 \pm 1,36$, через 6 месяцев после РЧД ПА - $3,65 \pm 1,46$, $p=0,028$, через 12 месяцев - $3,61 \pm 0,98$, $p=0,050$ и даже в более отдаленном периоде (через 2 года) - $2,92 \pm 0,79$, $p=0,001$. Полученные результаты соответствуют и данным УЗ доплерографии, которые были представлены в данном разделе главы выше.

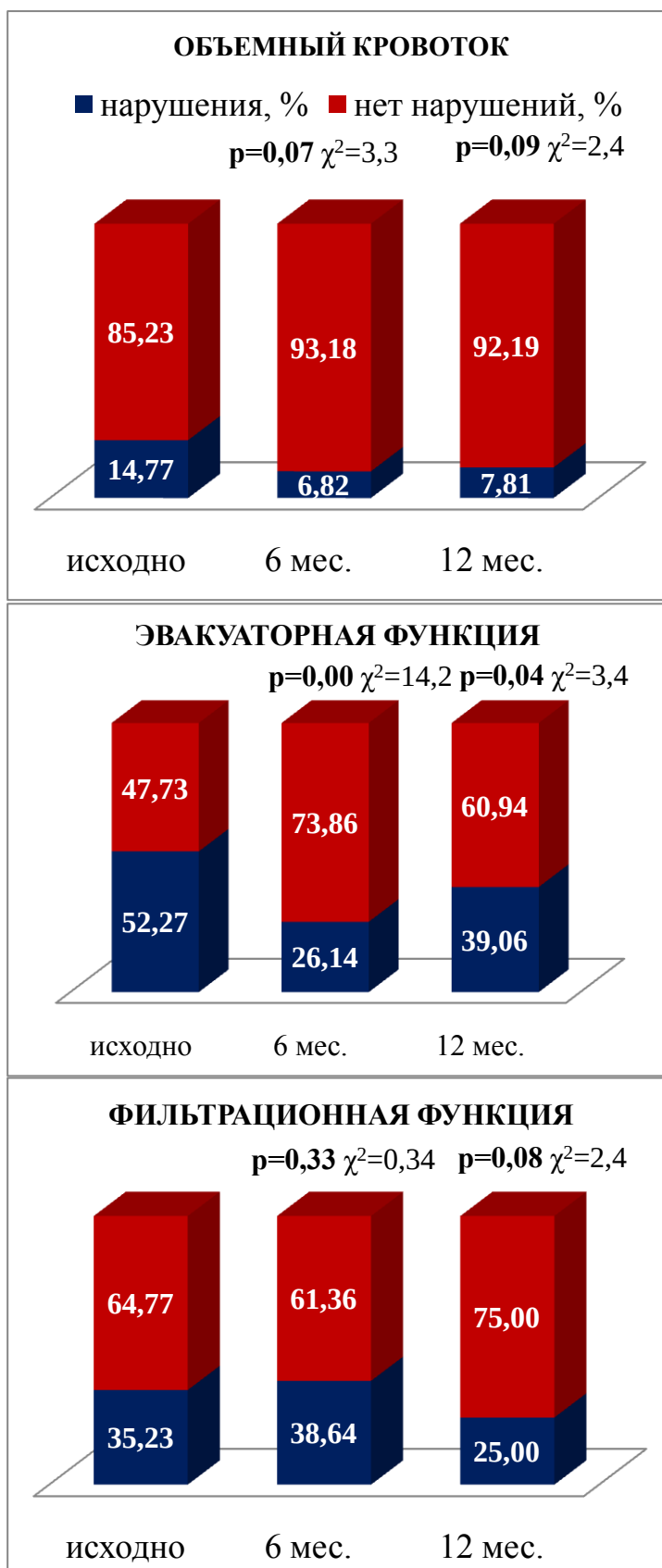


Рисунок 32. Частота встречаемости нарушений функции почек по данным динамической нефросцинтиграфии исходно, через 6 и 12 месяцев после радиочастотной денервации почек.

Таким образом, полученные нами результаты динамической сцинтиграфии почек подтвердили отсутствие ухудшения какой либо из функции почек, что свидетельствовало о безопасности процедуры радиочастотной денервации почечных артерий. Кроме того, при длительном наблюдении за состоянием объемного кровотока, фильтрационной и эвакуаторной функциями по данным динамической нефросцинтиграфии отмечалось увеличение объемного кровотока почек и улучшение ее эвакуаторной функции.

Лабораторные показатели СКФ (MDRD) исходно были в пределах нормальных значений, что было условием включения пациентов в исследование. Их значимого ухудшения не происходило, как в ранний период после РЧД ПА, 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. 62).

Для проведения персонифицированного анализа изменений СКФ после процедуры РЧД ПА все пациенты, по исходным значениям СКФ, были разделены на 3 клинически значимые группы, согласно современной классификации в нефрологии [138, 213]: 1 группа (n=18) - с нормальной или повышенной скоростью клубочковой фильтрации - СКФ >90 мл/мин/1,73 м²: Ме 98,12 (90,22 - 109,72) мл/мин/1,73 м²; 2 группа (n=30) - с нормальным или легким снижением СКФ - 60-89 мл/мин/1,73 м²: Ме 78,06 (63,98 - 88,82) мл/мин/1,73 м² и 3 группа (n=6) - с умеренным снижением СКФ - 60-46 мл/мин/1,73 м²: Ме 56,98 (46,25 - 59,40) мл/мин/1,73 м². При персонифицированном анализе динамики СКФ в группе 1 (рис. 33) через неделю происходило некоторое замедление скорости кровотока у большинства пациентов, но в пределах нормальных значений. В группе 2 (рис. 34) не наблюдалось сколько-нибудь значимой динамики. Показатели СКФ находились в пределах диапазона исходных значений, не значимое повышение СКФ через 1 неделю, вероятно, происходило вследствие увеличенной водной нагрузки, которая проводилась для профилактики контрастной нефропатии после процедуры РЧД ПА.

Таблица 62. Показатели уровней креатинина, скорости клубочковой фильтрации и 24-часовой протеинурии у пациентов с резистентной АГ исходно, через 1 неделю, 6 и 12 месяцев после радиочастотной денервации почечных артерий

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±19,6	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:

1. СКФ – скорость клубочковой фильтрации;
2. M±SD – среднее ± стандартное отклонение;
3. n – число пациентов;
4. p - уровень значимости различий значений.

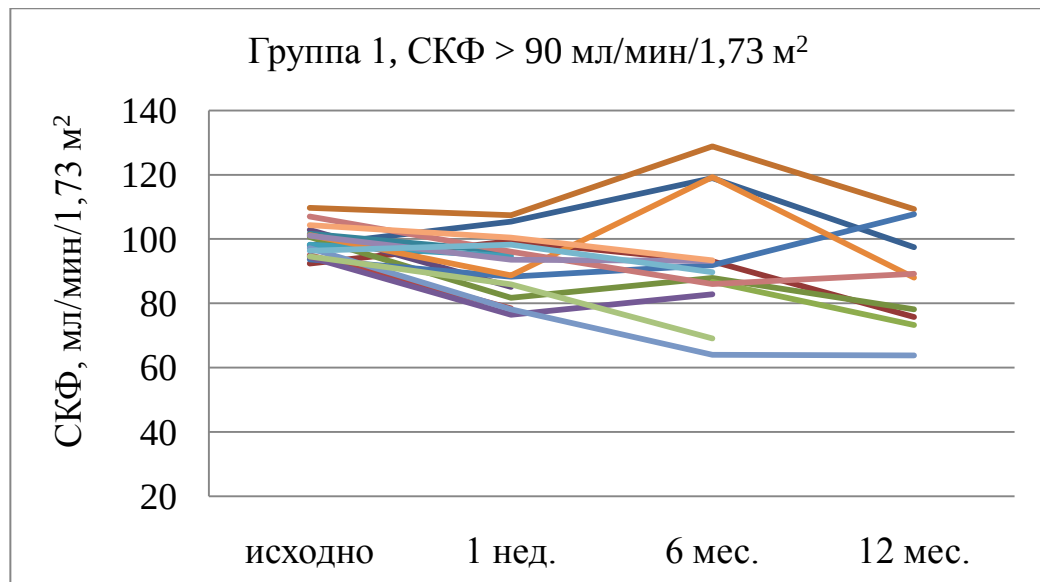


Рисунок 33. Персонализированная динамика параметров скорости клубочковой фильтрации у пациентов РАГ с исходно повышенными значениями СКФ через 1 неделю, 6 и 12 месяцев после радиочастотной денервации почечных артерий.

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

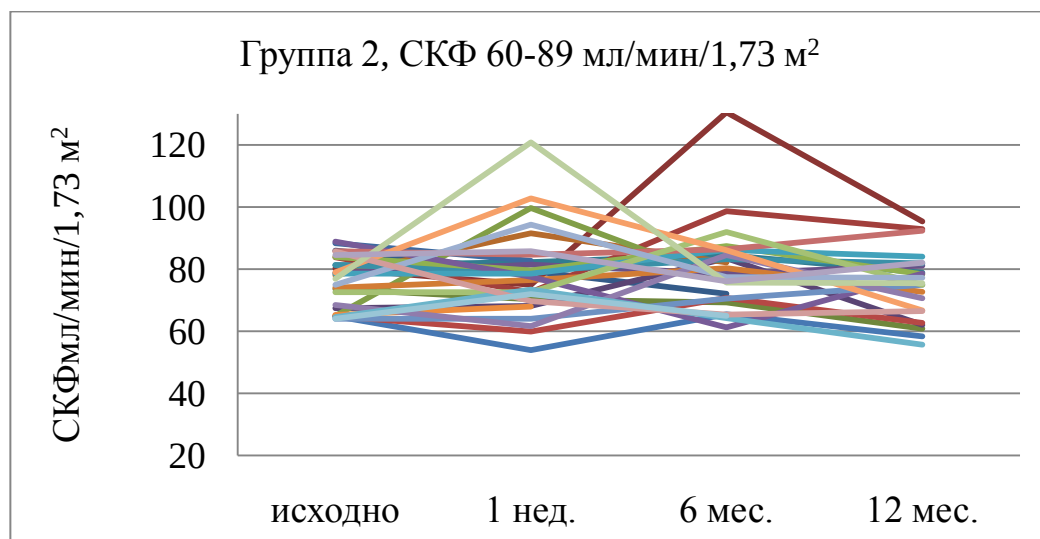


Рисунок 34. Персонализированная динамика параметров скорости клубочковой фильтрации у пациентов РАГ с исходно нормальными значениями СКФ через 1 неделю, 6 и 12 месяцев после радиочастотной денервации почечных артерий.

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Значительный интерес представляют данные оценки СКФ у пациентов 3-й группы (рис. 35). СКФ у пациентов данной 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 ПА, так как после обследования урологом, было установлено сопутствующее заболевание паренхимы почек.

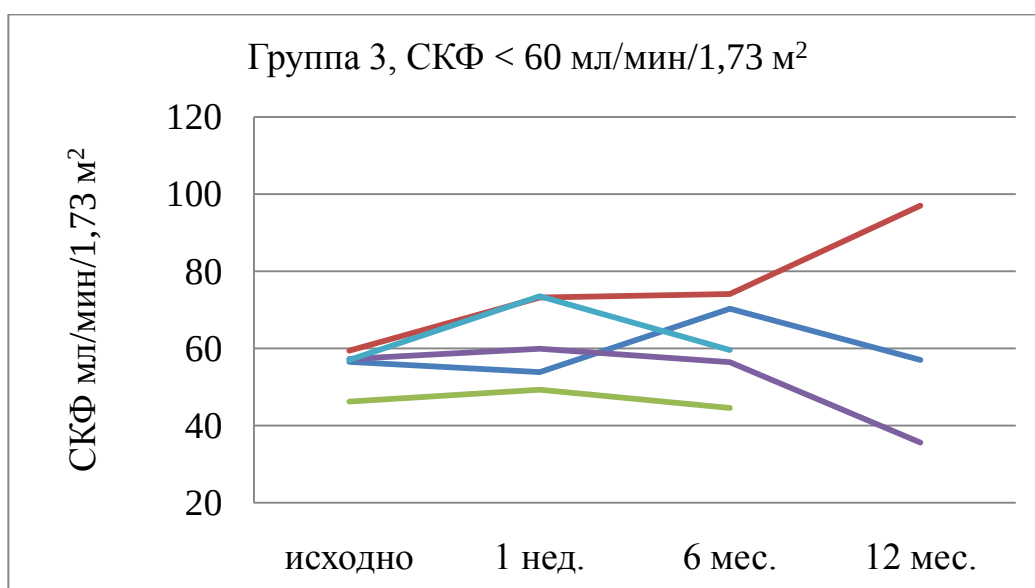


Рисунок 35. Персонифицированная динамика параметров скорости клубочковой фильтрации у пациентов РАГ с исходным умеренным снижением СКФ через 1 неделю, 6 и 12 месяцев после радиочастотной денервации почечных артерий. Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Хорошо известно, что у пациентов с АГ одно из самых частых осложнений - это развитие хронической почечной недостаточности, вплоть до ее терминальных стадий [84, 86, 91, 132, 212, 278, 279, 378, 380]. А по данным исследований Daugherty S.L. и соавт. 2012 г. [206] она развивается почти в 1,5 раза чаще у пациентов с РАГ за срок наблюдения 3,8 года, поэтому даже процесс не только улучшения СКФ, но и просто отсутствие развития новых случаев и остановка прогрессирования ХПН, что наблюдали мы у пациентов после РЧД ПА,

безусловно, можно отнести к положительным эффектам процедуры, как минимум органосберегающим.

Таким образом, при анализе динамики суточной протеинурии и СКФ, в том числе при ее персонифицированном анализе, не выявлена отрицательная динамика, что свидетельствовало о безопасности и в некоторой степени, об органопротективных эффектах процедуры, так как известно, что у пациентов с высокими устойчивыми значениями уровней АД, к которым, безусловно, относятся пациенты с РАГ, в течение года не происходит прогрессирования почечной недостаточности, а дополнительный антигипертензивный эффект процедуры РЧД ПА в сочетании с подтверждающими данными улучшения ее функции по данным сонографии и динамической нефросцинтиграфии свидетельствуют о ренопротективном потенциале РЧД ПА. Полученные нами данные согласуются пока с малочисленными результатами зарубежных исследований, учитывая новизну применяемого метода лечения [131, 307], где так же, как и в нашем исследовании, были продемонстрированы нефропротективные эффекты РЧД ПА у пациентов, преимущественно с легкой и умеренной степенями хронической почечной недостаточности [231, 303, 329]. К настоящему моменту, появились единичные работы, объясняющие патофизиологические механизмы кардио- и нефропротективных эффектов симпатической денервации почек, в частности в Sham-контролируемом экспериментальном исследовании было доказано значимое снижение после процедуры РЧД ПА через 10 недель объема доли коллагена предсердно-желудочковой и почечной ткани. Кроме того, значимо снижались факторы про-фиброза (TGF- β 1, MMP2 и коллаген I), воспалительные цитокины (CRP и TNF- α) и биомаркеры синтеза коллагена (PICP, PINP и PIIINP). По сравнению с Sham группой, группа РДН показала, что высвобождение норадреналина и альдостерона снижается после воздействия; линейка ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) / ангиотензин II (Ang II) / ангиотензина II 1-го типа рецептора (AT1R) подавляется. Тогда как, линейка ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2) / ангиотензин-1-7 (Ang-(1-7)) / MAS рецептор (MAS-R), напротив, активируется. Авторы делают вывод о

том, что процедура РЧД ПА ингибирует кардио-нефрогенный фиброгенез через множество путей, в том числе через сокращение чрезмерной активности СНС и перебалансирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [164, 299, 300].

Суммируя все сказанное выше, в данном фрагменте исследования было установлено, что после процедуры радиочастотной денервации почечных артерий у пациентов с РАГ отсутствуют значимые изменения ЛСК в стволе ПА; происходит снижение внутрпочечного периферического сопротивления сосудов и увеличение дистального кровотока почек (по данным доплерографии); увеличивается объемный кровоток и улучшается эвакуаторная функция почек (по данным динамической нефросцинтиграфии); нет отрицательной динамики суточной протеинурии и скорости клубочковой фильтрации. Таким образом, полученные данные позволяют сделать заключение о безопасности и нефропротективных эффектах процедуры РЧД ПА у данной категории пациентов.

Заключение. На данный момент мы провели самое большое число наблюдений больных с резистентной АГ после радиочастотной денервации почечных артерий в России. В данном фрагменте нашего исследования было доказано, что после проведения процедуры РЧД ПА 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 радиочастотной денервации почечных артерий - снижение активности симпатической нервной системы и, как следствие, эффективное снижение АД (динамика офисного САД $\geq$ 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 радиочастотной денервации почечных артерий и позволяет определить целесообразность проведения процедуры. Разработанный способ основан на исследовании простых, общедоступных показателей, следовательно, может быть легко применим для прогнозирования эффективности процедуры РЧД ПА на любом этапе обследования, как в

поликлинике, так и в стационаре, значительно снижая ее себестоимость и риск развития осложнений.

Впервые было изучено влияние РЧД ПА 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 ПА значимо не изменяются, что свидетельствует о безопасности процедуры. Кроме того, нами впервые была обнаружена возможность восстановления ЦВР на фоне комбинированного лечения - фармакотерапии и РЧД ПА. 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 ПА. 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 ПА.

При оценке кардиопротективных эффектов РЧД ПА 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 ПА, 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 ПА, 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 ПА, 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 – $M/Me=15,6/15,0$ мм 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 ПА 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 ПА.

При исследовании безопасности и нефропротективных эффектов радиочастотной денервации почечных артерий было доказано, что, после процедуры РЧД ПА, 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 внутривисцерального 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 ПА у пациентов с РАГ.

Суммируя все сказанное выше, в данном фрагменте исследования было установлено, что радиочастотная денервация почечных артерий безопасна; после процедуры РЧД ПА 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 цереброваскулярной реактивности заключается в оценке 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 цереброваскулярной реактивности 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 цереброваскулярной реактивности 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 цереброваскулярной реактивности 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 головного мозга, так и периферических.
10. У пациентов с АГ уже в молодом возрасте и с малой продолжительностью заболевания происходит раннее формирование дисфункции

цереброваскулярной реактивности сопряженной с томографическими 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 цереброваскулярной реактивности - 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 радиочастотной денервации 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 почек - снижения офисного систолического АД более 10 мм рт.ст.
15. Через 6 месяцев после радиочастотной денервации почек определяется положительная динамика параметров обеих фаз цереброваскулярной реактивности, 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 магнитнорезонансной томографии 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 сердца; уменьшение доли пациентов с его гипертрофией и положительная динамика изменения его геометрии, 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 внутривисцерального 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 цереброваскулярной реактивности. В качестве модели для исследований мозгового кровотока 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 соответствующих сегментах других магистральных артериях головного мозга.
2. С целью повышения точности, информативности и воспроизводимости результатов исследования цереброваскулярной реактивности 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 цереброваскулярной реактивности - кислород и двуокись углерода. Оптимальное парциальное содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси составляет 100% ($\text{FiO}_2 100\%$), двуокиси углерода - 4 об.%. ($\text{FiCO}_2 4\%$), рекомендуемая продолжительность каждого нагрузочного теста 2 минуты. Использование данных параметров

обеспечивает адекватное изменение пиковой систолической (V_{ps}) скорости кровотока по сравнению с исходным уровнем в средней мозговой артерии ($\leq -20\%$ для O_2 и $\geq 50\%$ для CO_2), 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 (развитие реакции при нагрузочном тесте) и фазы ауторегуляции (период постнагрузочного восстановления) целесообразно использовать универсальную систему расчетов, включающую количественные характеристики силы и скорости реакций артерий головного мозга с использованием новых коэффициентов и индексов (нормализованный ответ резерва, тестовая скорость изменения кровотока, индекс восстановления), которые дают существенную дополнительную информацию о состоянии резерва и ауторегуляции мозгового кровотока.
6. Классификация нарушений цереброваскулярной реактивности по изменению силы, скорости развития реакции и восстановления мозгового кровотока после тестовой нагрузки применима как в случаях одностороннего поражения артерий, так и при диффузном их поражении и может быть рекомендована для подробного описания функциональных нарушений мозгового кровотока при любой патологии, сопряженной с нарушением сосудистых реакций (атеросклероз, гипертензивная энцефалопатия, ангиотоксикоинфекционные, системные аутоиммунные и другие заболевания артерий головного мозга).

7. Оценка цереброваскулярной реактивности и ауторегуляции периферических артерий целесообразна у пациентов с артериальной гипертензией с целью ранней диагностики уязвимости мозгового кровотока, особенно, у пациентов молодого возраста (до 30 лет) и с малой продолжительностью заболевания, в связи с убедительными данными о раннем формировании изменений реактивности артерий, сопряженных с МРТ признаками дисциркуляторных нарушений в структуре головного мозга. Комплексное исследование может быть настоятельно рекомендовано у пациентов с артериальной гипертензией 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 артериального давления более 170 мм рт.ст. и резистентной артериальной гипертензии.
8. При выявлении у пациентов с артериальной гипертензией противоположно направленных реакций в фазе резерва при оценке цереброваскулярной реактивности или снижения показателей эндотелийзависимой 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 гипертензии.
9. При выявлении признаков нарушения цереброваскулярной реактивности и ауторегуляции периферических артерий у пациентов с артериальной гипертензией может быть рекомендовано назначение блокаторов рецепторов ангиотензина II, а именно эпросартана мезилата, азилсартана медоксомила и валсартана в средних дозах.
10. Комплексные методы оценки цереброваскулярного резерва могут быть рекомендованы для практического применения, возможны следующие пути транслирования новых методов и основные показания:

- диспансеризация населения с целью выявления латентной цереброваскулярной недостаточности;
- обследование пациентов с АГ с целью прогнозирования вероятности развития осложнений (энцефалопатия, острое нарушение мозгового кровообращения) и контроля безопасности и эффективности лечения;
- диагностика функциональных нарушений кровообращения головного мозга при различных формах энцефалопатий; выявление дистальных ангиоспазмов различного генеза и локализации;
- оценка степени нарушения функции кровообращения при черепно-мозговой травме, инсульте и, соответственно, опасности прогрессирования поражения головного мозга;
- изучение и обоснование рациональных методов лечения нарушений функционального резерва головного мозга, как предшественников тяжелых органических поражений, ведущих к увеличению смертности больных с инсультом, черепно-мозговой травмы и т.д.;
- решение вопросов о показаниях к хирургическому лечению больных с ишемией головного мозга, что приводит к снижению инвалидизации и риска внезапной смерти, улучшению качества жизни больных с атеросклерозом;
- оценка потенциальной эффективности применения гиперкапнических тренировок, например при лечении пациентов с апное, которое в настоящее время рассматривается, как непосредственная причина внезапной смерти у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями;
- определение функциональной доминантности полушарий головного мозга;
- изучение нейropsychических реакций головного мозга и возможностей их коррекции в условиях гипер- и гипоксии для определения прогноза данных реакций в экстремальных условиях (высокогорье, подводные работы и др.), что позволит предотвратить и просчитать

развитие неблагоприятных явлений, сократить возможный риск смерти;

- изучение адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы к изменению мозгового гомеостаза при одновременном использовании систем мониторингирования состояния пациента (суточное мониторирование АД, мониторирование ЭКГ и др.) с комплексной оценкой жизненно-важных рефлексов (моторно-висцеральных, нейро-гуморальных, интероцептивных), угасание которых непосредственно приводит к смерти пациента.

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 артериальной гипертензией может быть рекомендована для определения целесообразности проведения процедуры радиочастотной денервации почек, оптимизации подбора пациентов и снижения себестоимости процедуры.
13. Для пациентов с резистентной артериальной гипертензией и структурно-функциональными изменениями головного мозга (при выявлении дисфункции цереброваскулярной реактивности, наличии МРТ признаков нарушений ликвородинамики и мелкофокальных повреждений), сердца (при увеличении объема левого желудочка, 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 эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации периферических артерий) может быть рекомендована транскатетерная радиочастотная денервация почек, учитывая органопротективные и репаративные эффекты процедуры.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	- артериальное давление
АКШ	- аортокоронарное шунтирование
ВИР	- время изоволюмического расслабления миокарда
ГК	- гиперкапния
ГЛЖ	- гипертрофия левого желудочка
ГМ	- головной мозг
ГО	- гипероксия
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ЗД	- здоровые добровольцы
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
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
МА	- мозговые артерии
МК	- мозговой кровоток
МКШ	- маммарно-коронарное шунтирование
ММ	масса миокарда
МРТ	- магнитно-резонансная томография
ОТС	- относительная толщина стенки
ПА	- почечная артерия
ПлА	- плечевая артерия
РААС	- ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РАГ	- резистентная артериальная гипертензия
РГ	- реактивная гиперемия
РЧД	- радиочастотная денервация
СА	- сонная артерия
САД	- систолическое артериальное давление
СИ	- суточный индекс
СКАД	- самоконтроль АД
СКФ	- скорость клубочковой фильтрации
СМА	- средняя мозговая артерия
СМАД	- суточное мониторирование АД
СНС	- симпатическая нервная система
СОАГС	- синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна
ССО	- сердечно-сосудистые осложнения
ССС	- сердечно-сосудистая система
ТЗС	- толщина задней стенки
ТКДС	- транскраниальное дуплексное сканирование
ТМЖП	- толщина межжелудочковой перегородки
УЗ	- ультразвук, ультразвуковой (-ая)
ФВ	- фракция выброса
ЦВР	- цереброваскулярная реактивность
ЧСС	- число сердечных сокращений
ЭКГ	- электрокардиограмма
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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев, Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний / Ф.Т. Агеев // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2004. – Т. 4, № 1. – С. 21–22.
2. Артериальная гипертензия и адренореактивность: особенности у больных с ожирением / С.С. Бунова, В.А. Остапенко, Н.А. Николаев и др. // Бюллетень СО РАМН. – 2008. – Т. 129, № 1. – С. 77–81.
3. Бабак, О.Я. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса / О.Я. Бабак, Ю.Н. Шапошникова, В.Д. Немцова // Украинский терапевтический журнал. – 2004. – № 1. – С. 14–21.
4. Бархатов, Д.Ю. Функциональная оценка церебральной гемодинамики методом транскраниальной доплерографии с использованием нитроглицеринового теста при закупорке внутренней сонной артерии / Д.Ю. Бархатов, Д.Н. Джигладзе, Ю.М. Никитин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1998. – Т. 98, № 1. – С. 31–33.
5. Бахтияров, Р.З. Гипертоническая болезнь и эндотелиальная дисфункция / Р.З. Бахтияров, М.Р. Забиров // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2004. – № 4. – С. 114–118.
6. Белкин, А.А. Транскраниальная доплерография в интенсивной терапии : методическое руководство для врачей / А.А. Белкин, А.М. Алашеев, С.Н. Инюшкин. – Петрозаводск : ИнтелТек, 2006. – 106 с.
7. Вазоренальная артериальная гипертензия в условиях денервации почек / В.А. Цырлин, Н.В. Кузьменко, М.Г. Плисс, Н.С. Рубанова // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т. 21, № 6. – С. 552–558.
8. Верещагин, Н.В. Гетерогенность инсульта в клинической практике Реабилитация после инсульта / Н.В. Верещагин // Нервные болезни. – 2004. – № 1. – С. 19–20.

9. Веснина, Ж.В. Радионуклидное исследование патогенетических звеньев кардио-ренального континуума : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ж.В. Веснина. – Томск, 2015. – 45 с.
10. Вечерский, Ю.Ю. Новые аспекты использования дигидроперидиновых антагонистов кальция при коронарном шунтировании / Ю.Ю. Вечерский, С.Л. Андреев, Б.Ю. Мурашев // Терапевтический архив. – 2010. – № 12. – С. 19–22.
11. Гайдар, Б.В. Полуколичественная оценка ауторегуляции кровоснабжения головного мозга в норме / Б.В. Гайдар, Д.В. Свистов, К.Н. Храпов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2000. – № 6. – С. 38–41.
12. Гераскина, Л.А. Хронические цереброваскулярные заболевания при артериальной гипертензии: кровоснабжение мозга, центральная гемодинамика и функциональный сосудистый резерв : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л.А. Гераскина. – Москва, 2008. – 48 с.
13. Диагностика и лечение хронических форм недостаточности мозгового кровообращения у больных с гипертонической болезнью / под ред. В.Ф. Мордовина, Р.С. Карпова. – Томск : STT, 2011. – 592 с.
14. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н.Н. Петрищева. – Санкт-Петербург, 2003. – 184 с.
15. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия / под ред. П.А. Лебедева. – Самара : ООО «Офорт», 2010. – 192 с.
16. Живолупов, С.А. Современный клинический анализ цереброваскулярных заболеваний: узловые вопросы дифференциальной диагностики и патогенетического лечения / С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев // Фарматека. – 2012. – № 7. – С. 87–94.
17. Заирова, А.Р. Дисфункция эндотелия у молодых мужчин с артериальной гипертензией 1-ой степени / А.Р. Заирова, Е.В. Ощепкова, А.Н. Рогоза // Кардиология. – 2013. – № 7. – С. 24–30.

18. Звартау, Н.Э. Интервенционные подходы к лечению артериальной гипертензии / Н.Э. Звартау, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т 21, № 5. – С. 451–458.
19. Иванова, О.В. Состояние эндотелийзависимой вазорегуляции и некоторые показатели гемостаза у больных с факторами риска и клиническими проявлениями атеросклероза : дис. ... канд. мед. наук / О.В. Иванова. – Москва, 1997. – 115 с.
20. Кардиопротективные возможности денервации почек при лечении резистентной гипертензии, поиск предикторов эффективности / Т.М. Рипп, В.Ф. Мордовин, С.Е. Пекарский и др. // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20, № 6. – С. 128–133.
21. Конради, А.О. Ремоделирование сердца и крупных сосудов при гипертонической болезни : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.О. Конради. – Москва, 2003. – 31 с.
22. 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.
23. Куликов, В.П. Артериовенозная церебральная реактивность на гиперкапнию в диагностике нарушений мозгового кровотока / В.П. Куликов // Клиническая физиология кровообращения. – 2009. – № 4. – С. 5–15.
24. Куликов, В.П. Основы ультразвукового исследования сосудов : руководство / В.П. Куликов. – Москва : Видар, 2015. – 387 с.
25. Куликов, В.П. Реакция мозгового кровотока и системного артериального давления на гиперкапнию и гипокapнию у людей / В.П. Куликов, Д.В. Кузнецова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2013. – № 1. – С. 41–44.
26. Куликов, В.П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний : руководство для врачей / В.П. Куликов. – 2-е изд. – Москва : Стром, 2011. – 512 с.

27. Лелюк, В.Г. Методика ультразвукового исследования сосудистой системы: технология сканирования, нормативные показатели : методическое пособие / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. – Москва, 2002. – 40 с.
28. Лелюк, В.Г. Современные представления о цереброваскулярном резерве при атеросклеротической патологии магистральных артерий головы (обзор литературы) / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк // Ультразвуковая диагностика. – 1997. – № 1. – С. 43–55.
29. Лелюк, В.Г. Ультразвуковая ангиология / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. – 3-е изд., доп. и перераб. – Москва : Реал тайм, 2007. – 398 с.
30. Лелюк, В.Г. Церебральное кровообращение и артериальное давление / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. – Москва, 2004. – 304 с.
31. Лелюк, В.Г. Цереброваскулярный резерв при атеросклеротическом поражении брахиоцефальных артерий. Этюды современной ультразвуковой диагностики / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. – Киев : Укрмед, 2001. – Вып. 2. – 180 с.
32. Мазина, С.С. Церебральная гемодинамика у подростков и лиц молодого возраста с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения головного мозга при первичной АГ : дис. ... канд. мед. наук / С.С. Мазина. – Иваново, 2006. – 172 с.
33. Молоков, Д.Д. Роль реактивности сердечно-сосудистой системы в патогенезе, диагностике и лечении атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Д.Д. Молоков. – Иванов, 1995. – 29 с.
34. Неинвазивная оценка функциональной состоятельности лучевой артерии как возможного сосудистого шунта при выполнении операций аортокоронарного шунтирования / С.А. Афанасьев, Д.С. Кондратьева, Т.М. Рипп и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 19, № 1. – С. 33–37.
35. Нечесова, Т.А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки / Т.А. Нечесова, И.Ю. Коробко, Н.И. Кузнецова // Медицинские новости. – 2008. – № 11. – С. 7–13.

36. Никитин, Ю.М. Выбор метода исследования церебральных сосудов / Ю.М. Никитин // Клиническая физиология кровообращения. – 2009. – № 3. – С. 68–72.
37. Оганов, Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. / Р.Г. Оганов, Т.Н. Тимофеева, И.Е. Колтунов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 8–12.
38. Определение тактики хирургического лечения артериовенозных мальформаций головного мозга на основании данных минимального инвазивного диагностического комплекса / Б.В. Гайдар, В.Е. Парфенов, Д.В. Свистов и др. // Повреждения мозга (минимально инвазивные способы диагностики и лечения) : материалы международного симпозиума. – Санкт-Петербург, 1999. – С. 311–320.
39. Основные направления фармакологической защиты головного мозга при ишемии / С.Н. Волосатов, Г.В. Алексеева, С.В. Максимишин и др. // Организационные, диагностические и лечебные проблемы неотложных состояний : сб. науч. тр. науч.-практ. конф. – Москва ; Омск, 2000. – Т. 2. – С. 375–379.
40. Оценка состояния реактивности вен Розенталя у больных гипертонической энцефалопатией при нагрузочном тестировании нитроглицерином / Л.А. Белова, В.В. Машин, В.Г. Белов и др. // Неврологический вестник. – 2009. – Т. 41, № 3. – С. 32–37.
41. Парфенов, В.А. Цереброваскулярные аспекты антигипертензивной терапии / В.А. Парфенов, Ф.Е. Горбачева, О.Н. Герасимова // Российский медицинский журнал. – 1992. – № 5-12. – С. 38–40.
42. Парфенов, В.Е. Транскраниальная доплерография в нейрохирургии / В.Е. Парфенов, Б.В. Гайдар, В.Б. Семенютин. – Санкт-Петербург : Элби, 2008. – 281 с.
43. Пат. 2351281 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.
44. Пат. 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, БН. Козлов и др. – № 2009124194/14 ; заявл. 24.06.2009 ; опубл. 20.08.02, Бюл. № 17. – 6 с.
45. Пат. 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.
46. Пат. 2578461 Российская Федерация, МПК G01N 33/50. 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 и др. – № 2015103286/15 ; заявл. 02.02.2015 ; опубл. 27.03.2016, Бюл. № 9. – 5 с.
47. Пат. 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. – 2 с.
48. Патологическая физиология : учебник для студентов. В 2 т. Т. 2 / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. – 4-е изд., перераб. и доп. – ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 640 с.
49. Пекарский, С.Е. Малотравматичная анатомически оптимизированная симпатическая денервация почек для лечения больных резистентной артериальной гипертензией : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С.Е. Пекарский. – Томск, 2015. – 53 с.
50. Первичная профилактика инсульта / В.И. Скворцова, И.Е. Чазова, Л.В. Стаховская и др. // Качество жизни. Медицина. – 2006. – № 2. – С. 72–77.

51. Ранние маркеры дисфункции эндотелия в динамике развития артериальной гипертонии у лиц молодого возраста / С.Д. Маянская, А.Р. Антонов, А.А. Попов, И.А. Гребенкина // Казанский медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 32–37.
52. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией / И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова, Е.В. Ощепкова и др. // Кардиология. – 2014. – Т. 54, № 10. – С. 4–12.
53. Реактивность сосудов головного мозга у больных ревматоидным артритом с артериальной гипертонией и без нее / Н.В. Реброва, Е.А. Анисимова, О.Л. Саркисова и др. // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 4. – С. 24–29.
54. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – 3-е изд. – Москва : Медиа-Сфера, 2006. – 305 с.
55. Рипп, Т.М. Гипотензивная эффективность и влияние на функцию эндотелия индапамида ретард и эналаприла у больных артериальной гипертонией / Т.М. Рипп, В.Ф. Мордовин, С.Е. Пекарский // Кардиология. – 2007. – Т. 47, № 4. – С. 45–51.
56. Рипп, Т.М. Нарушение процессов цереброваскулярной регуляции и когнитивной функции у пациентов с АГ, возможности коррекции антагонистом рецепторов к ангиотензину-2 / Т.М. Рипп, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 5. – С. 5–8.
57. Рипп, Т.М. Нарушение процессов цереброваскулярной регуляции и когнитивной функции у пациентов с артериальной гипертонией, возможности коррекции антагонистом рецепторов к ангиотензину II / Т.М. Рипп, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 5. – С. 504–510.
58. Рипп, Т.М. Связь структурно-функциональных изменений сосудов и сердца с суточным профилем артериального давления, их динамика на фоне терапии у

- пациентов с эссенциальной гипертонией : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.М. Рипп. – Томск, 2001. – 24 с.
59. Рипп, Т.М. Связь структурно-функциональных изменений сосудов и сердца с суточным профилем артериального давления, их динамика на фоне терапии у пациентов с эссенциальной гипертонией : дис. ... канд. мед. наук / Т.М. Рипп. – Томск, 2001. – 157 с.
60. Семке, Г.В. Функциональная активность головного мозга и ее связь с поражениями органов-мишеней у больных артериальной гипертонией / Г.В. Семке, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов. – Томск, 2008. – 171 с.
61. Симпатическая денервация почечных артерий: рандомизированные исследования и реальная клиническая практика / Б.А. Руденко, А.С. Шаноян, А.Ш. Ахадова и др. // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т. 21, № 5. – С. 459–467.
62. Состоятельность лучевой артерии как кондуита при аортокоронарном шунтировании, возможность профилактики спазма шунта / Т.М. Рипп, Д.С. Кондратьева, В.Ф. Мордовин и др. // Терапевтический архив. – 2012. – № 12. – С. 13–17.
63. Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике / под ред. Ю.М. Никитина, А.И. Труханова. – Иваново : МИК, 2004. – 496 с.
64. Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний / Л.П. Агаджанова, А.В. Андреев, Е.А. Белолапотко ; под ред. Ю.М. Никитина, А.И. Труханова. – Москва : Видар, 1998. – 431 с.
65. Фундаментальные аспекты регуляции уровня артериального давления и разработка патогенетически обоснованных инновационных методов лечения артериальной гипертонии : отчет о научно-исследовательской работе / В.Ф. Мордовин, С.Е. Пекарский, Г.В. Семке и др. ; НИИ кардиологии. – Томск, 2015. – 157 с.
66. Функциональная диагностика нервных болезней : руководство для врачей / под ред. Л.Р. Зенкова, М.А. Ронкина. – Москва : Медпресс-информ, 2013. – 488 с.

67. Характеристика артериальной и венозной церебральной гемодинамики на разных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии / А.Ю. Лавров, Н.Н. Яхно, Ю.И. Бузиашвили, М.В. Шумилина // Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова. Инсульт (приложение). – 2005. – № 15. – С. 4–12.
68. Хронобиология и хронокардиология : тексты лекций / В.Н. Фролов, С.М. Чибисов, С.И. Рапопорт, О.А. Артемьева ; под ред. Ф.И. Комарова. – Москва, 1988. – 52 с.
69. Церебральное кровообращение при хронической гипертонической энцефалопатии / Л.А. Гераскина, Т.Н. Шарыпова, В.В. Машин и др. // Клиническая медицина. – 2009. – Т. 87, № 11. – С. 34–38.
70. Цереброваскулярная СО₂-реактивность при окклюзирующих поражениях сонных артерий / Ф.Ш. Бахритдинов, Э.А. Каримов, Б.Г. Афанасьев и др. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1993. – № 4. – С. 28–31.
71. Шабунова, А.А. Причины и факторы распространения сердечно-сосудистых заболеваний в Вологодской области (по данным исследования ЭССЕ-РФ) / А.А. Шабунова, Л.Н. Фахрадова // Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. – 2015. – Т. 37, № 1. – С. 134–149.
72. Шестков, В.В. Изменения мозгового кровотока при формировании и начальном прогрессировании цереброваскулярных заболеваний [Электронный ресурс] / В.В. Шестков // Неврологический вестник. – 1998. – № 1-2. – Режим доступа: http://www.infamed.com/nb/1-2_1998_3.html.
73. Шумилина, М.В. Влияние гиперкапнии на системную и церебральную гемодинамику у здоровых пациентов / М.В. Шумилина, Т.В. Стрелкова // Клиническая физиология регионарного кровообращения. – 2014. – № 4. – С. 33–39.
74. Шумилина, М.В. Комплексная ультразвуковая диагностика патологии периферических сосудов : учебно-методическое руководство / М.В. Шумилина. – Изд. 2-е, доп. – Москва, 2012. – 383 с.

75. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в разном возрасте / В.А. Алмазов, О.А. Беркович, М.Ю. Ситникова и др. // Кардиология. – 2001. – № 5. – С. 26–29.
76. Эпидемиология инсульта в России / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховаская и др. // Coneilium Medicum. – 2003. – № 5. – С. 12–18.
77. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension / D.L. Bhatt, D.E. Kandzari, W.W. O'Neill et al. // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 370, N 15. – P. 1393–1401.
78. A new noninvasive method in evaluating the endothelial function: the measurement of the resistive index after reactive hyperemia of the brachial artery / H. Korkmaz, M. Akbulut, Y. Ozbay, M. Koç // Echocardiography. – 2010. – Vol. 27, N 7. – P. 873–877.
79. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomaticatrial fibrillation and resistant hypertension / E. Pokushalov, A. Romanov, G. Corbucci et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 60, N 13. – P. 1163–1170.
80. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control / J.T. Wright, J.D. Williamson, P.K. Whelton et al. // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 373, N 22. – P. 2103–2116.
81. Adverse left ventricular remodeling in community-dwelling older adults predicts incident heart failure and mortality / M.R. Zile, W.H. Gaasch, K. Patel et al. // JACC Heart Fail. – 2014. – Vol. 2, N 5. – P. 512–522.
82. Age and sex differences in cerebral hemodynamics: A transcranial Doppler study / M. Matteis, E. Troisi, B.C. Monaldo et al. // Stroke. – 1998. – Vol. 29. – P. 963–967.
83. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies / S. Lewington, R. Clarke, N. Qizilbash et al. // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 1903–1913.

84. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes / T. Ninomiya, V. Perkovic, B.E. de Galan et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 20, N 8. – P. 1813–1821.
85. Ambulatory blood pressure in stroke and cognitive dysfunction / A. Coca, M. Camafort, M. Doménech, C. Sierra // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2013. – Vol. 15, N 3. – P. 150–159.
86. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study / A. de la Sierra, J.R. Banegas, J. Segura et al. // *J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 30. – P. 713–719.
87. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / S. Laurent, P. Boutouyrie, R. Asmar et al. // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 37. – P. 1236–1241.
88. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study / P. Boutouyrie, A.I. Tropeano, R. Asmar et al. // *Hypertension.* – 2002. – Vol. 39. – P. 10–15.
89. Asiatic acid attenuates renin-angiotensin system activation and improves vascular function in high-carbohydrate, high-fat diet fed rats [Electronic resource] / P. Maneesai, S. Bunbupha, U. Kukongviriyapan et al. // *BMC Complement. Altern. Med.* – 2016. – Vol. 16, N 1. – URL: <http://bmccomplementalternmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-016-1100-6>.
90. Assessment of cerebral autoregulation: the quandary of quantification / Y.C. Tzeng, P.N. Ainslie, W.H. Cooke et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2012. – Vol. 303, N 6. – P. H658–H671.
91. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis / K. Matsushita, M. van der Velde, B.C. Astor et al. // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – P. 2073–2081.

92. Autoregulation in the posterior circulation is altered by the metabolic state of the visual cortex / K. Nakagawa, J.M. Serrador, S.L. Larose et al. // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40, N 6. – P. 2062–2067.
93. Autoregulatory response and CO₂ reactivity of the basilar artery / C.W. Park, M. Sturzenegger, C.M. Douville et al. // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34, N 1. – P. 34–39.
94. Bauer, A. A scoring system for identification of responders to renal sympathetic denervation / A. Bauer // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, Suppl. 1. – P. 1190.
95. Beneficial Effects of Dietary Nitrate on Endothelial Function and Blood Pressure Levels [Electronic resource] / J. d'El-Rei, A.R. Cunha, M. Trindade, M.F. Neves // *Int. J. Hypertens.* – 2016. – Vol. 2016. – URL: <http://www.hindawi.com/journals/ijhy/2016/6791519>.
96. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region / C.M. Lawes, A. Rodgers, D.A. Bennett et al. // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21, N 4. – P. 707–716.
97. Blood pressure and neurohormonal responses to renal nerve ablation in treatment-resistant hypertension / M. Ezzahti, A. Moelker, E.C. Friesema et al. // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32, N 1. – P. 135–141.
98. Blood pressure lowering effect of renal sympathetic denervation or placebo? – building expectations for Symplicity-HTN 3 / S.E. Kjeldsen, K. Narkiewicz, S. Oparil, T. Hedner // *Blood Press.* – 2013. – Vol. 22, N 5. – P. 279–281.
99. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis / D. Ettehad, C.A. Emdin, A. Kiran et al. // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387, N 10022. – P. 957–967.
100. Blood pressure reductions following catheter-based renal denervation are not related to improvements in adherence to antihypertensive drugs measured by urine/plasma toxicological analysis / S. Ewen, M.R. Meyer, B. Cremers et al. // *Clin. Res. Cardiol.* – 2015. – Vol. 104, N 12. – P. 1097–1105.
101. Blood pressure responses to hypertension treatment and trends in cognitive function in patients with initially difficult-to-treat hypertension: a retrospective subgroup analysis of the Observational Study on Cognitive Function and SBP

- Reduction (OSCAR) study / R.J. Petrella, E. Shlyakhto, A.O. Konradi et al. // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. – 2012. – Vol. 14, N 2. – P. 78–84.
102. BMPR2 preserves mitochondrial function and DNA during reoxygenation to promote endothelial cell survival and reverse pulmonary hypertension / I. Diebold, J.K. Hennigs, K. Miyagawa et al. // *Cell Metab.* – 2015. – Vol. 21, N 4. – P. 596–608.
 103. Böhm, M. SYMPLICITY HTN-3 trial: what is it and what does it mean? / M. Böhm, F. Mahfoud // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, N 26. – P. 1697–1698.
 104. Brachial flow-mediated vasodilator responses in population-based research: methods, reproducibility and effects of age, gender and baseline diameter / D.M. Herrington, L. Fan, M. Drum et al. // *J. Cardiovasc. Risk.* – 2001. – Vol. 8. – P. 319–328.
 105. Brown, D.W. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study / D.W. Brown, W.H. Giles, K.J. Greenlund // *Am. J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 20. – P. 338–341.
 106. Carandente, F. Mesor-hypertension: hints by chronobiologists / F. Carandente, A. Ahlgren, F. Halberg // *Chronobiologia.* – 1984. – Vol. 11, N 3. – P. 189–203.
 107. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol / B. Dahlof, R.B. Devereux, S.E. Kjeldsen et al. // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
 108. Carotid intima-media thickness and cerebrovascular reactivity in long-term type 1 diabetes mellitus / P. Siró, C. Molnár, E. Katona et al. // *J. Clin. Ultrasound.* – 2009. – Vol. 37, N 8. – P. 451–456.
 109. Catheter-based renal nerve ablation and centrally generated sympathetic activity in difficult-to-control hypertensive patients: prospective case series / J. Brinkmann, K. Heusser, B.M. Schmidt et al. // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 60, N 6. – P. 1485–1490.

110. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months / H. Krum, N. Barman, M. Schlaich et al. // *J. Hypertension*. – 2011. – Vol. 57, N 5. – P. 911–917.
111. Cavill, G. Factors affecting assessment of cerebral autoregulation using the transient hyperaemic response test / G. Cavill, E.J. Simpson, R.P. Mahajan // *Br. J. Anaesth.* – 1998. – Vol. 81, N 3. – P. 317–321.
112. Central hemodynamics and arterial stiffness improve after renal denervation in 24h ambulatory measurements - a mid-term follow-up of the Luebeck RDN registry / K.F. Franzen, A. Reinhardt, T. Graf et al. // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, Suppl. 1. – P. 1190–1191.
113. Cerebral and myocardial blood flow responses to hypercapnia and hypoxia in humans / A.E. Beaudin, J.V. Brugniaux, M. Vöhringer et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2011. – Vol. 301, N 4. – P. H1678–H1686.
114. Cerebral Angiography for Multimodal Surgical Planning in Epilepsy Surgery: Description of a New Three-Dimensional Technique and Literature / F. Cardinale, G. Pero, L. Quilici et al. // *World Neurosurg.* – 2015. – Vol. 84, N 2. – P. 358–367.
115. Cerebral angiography, blood flow and vascular reactivity in progressive hypertension / Y. Li, Q. Shen, S. Huang et al. // *J. Neuroimage*. – 2015. – Vol. 111. – P. 329–337.
116. Cerebral autoregulation in patients with obstructive sleep apnea syndrome during wakefulness / N. Nasr, A.P. Traon, M. Czosnyka et al. // *Eur. J. Neurol.* – 2009. – Vol. 16, N 3. – P. 386–391.
117. Cerebral blood flow and mortality in old age A 12-year follow-up study / B. Sabayan, J. van der Grond, R.G. Westendorp et al. // *Neurology*. – 2013. – Vol. 81, N 22. – P. 1922–1929.
118. Cerebral blood flow response to functional activation / O.B. Paulson, S.G. Hasselbalch, E. Rostrup et al. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2010. – Vol. 30, N 1. – P. 2–14.

119. Cerebral haemodynamics in the elderly: the rotterdam study / S.L. Bakker, F.E. de Leeuw, T. den Heijer et al. // *Neuroepidemiology*. – 2004. – Vol. 23, N 4. – P. 178–184.
120. Cerebral hemodynamic changes at basilar artery in patients with obstructive sleep apnea syndrome. A case-control study / P.E. Jiménez Caballero, R. Coloma Navarro, T. Segura Martín, O. Ayo Martín // *Acta Neurol. Scand.* – 2014. – Vol. 129, N 2. – P. 80–84.
121. Cerebral perfusion and cerebrovascular reactivity are reduced in white matter hyperintensities / J.R. Marstrand, E. Garde, E. Rostrup et al. // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33, N 4. – P. 972–976.
122. Cerebral vasomotor reactivity and risk of mortality: the Rotterdam Study / M.L. Portegies, R.F. de Bruijn, A. Hofman et al. // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45, N 1. – P. 42–47.
123. Cerebrovascular reactivity after treatment of unruptured intracranial aneurysms – A transcranial Doppler sonography and acetazolamide study / M.L. Bøthun, Ø.A. Haaland, N. Logallo et al. // *J. Neurol. Sci.* – 2016. – Vol. 363. – P. 97–103.
124. Cerebrovascular reactivity and cerebral autoregulation in normal subjects / E. Carrera, L.K. Lee, S. Giannopoulos, R.S. Marshall // *J. Neurol. Sci.* – 2009. – Vol. 285, N 1-2. – P. 191–194.
125. Cerebrovascular reactivity and dynamic autoregulation in ischaemic subcortical white matter disease / J. Birns, J. Jarosz, H.S. Markus, L. Kalra // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2009. – Vol. 80, N 10. – P. 1093–1098.
126. Cerebrovascular reactivity and vasospasm after subarachnoid hemorrhage: a pilot study / J.A. Frontera, T. Rundek, J.M. Schmidt et al. // *Neurology*. – 2006. – Vol. 66, N 5. – P. 727–729.
127. Cerebrovascular reactivity evaluated by transcranial Doppler: reproducibility of different methods / R. Totaro, C. Marini, M. Baldassarre, A. Carolei // *Cerebrovasc. Dis.* – 1999. – Vol. 9, N 3. – P. 142–145.

128. Cerebrovascular reactivity over time-course – from major depressive episode to remission / H. Lemke, A.G. de Castro, P. Schlattmann et al. // *J. Psychiatr. Res.* – 2010. – Vol. 44, N 3. – P. 132–136.
129. Characterization of regional heterogeneity in cerebrovascular reactivity dynamics using novel hypocapnia task and BOLD fMRI / M.G. Bright, D.P. Bulte, P. Jezzard, J.H. Duyn // *Neuroimage.* – 2009. – Vol. 48, N 1. – P. 166–175.
130. Chronic bilateral renal denervation reduces cardiac hypertrophic remodelling but not β -adrenergic responsiveness in hypertensive type 1 diabetic rats / H.P. Thang, Y. Yao, C.T. Bussey et al. // *Exp. Physiol.* – 2015. – Vol. 100, N 6. – P. 628–639.
131. Circadian rhythm of blood pressure restoration and nephrotic proteinuria alleviation in a patient with chronic kidney disease after renal sympathetic denervation / I. Prkacin, V. Corić-Martinović, T. Bulum et al. // *Acta Clin. Croat.* – 2015. – Vol. 54, N 4. – P. 547–550.
132. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial / P.W. de Leeuw, L.M. Ruilope, C.R. Palmer et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 164. – P. 2459–2464.
133. CO₂ reactivity testing without blood pressure monitoring? / A. Hetzel, S. Braune, B. Guschlbauer, K. Dohms // *Stroke.* – 1999. – Vol. 30, N 2. – P. 398–401.
134. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques / M. Wintermark, M. Sesay, E. Barbier et al. // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36, N 9. – P. e83–e99.
135. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension / J.J. Sim, S.K. Bhandari, J. Shi et al. // *Kidney Int.* – 2015. – Vol. 88, N 3. – P. 622–632.
136. Comparing cerebrovascular reactivity measured using BOLD and cerebral blood flow MRI: The effect of basal vascular tension on vasodilatory and vasoconstrictive reactivity / S. Halani, J.B. Kwinta, A.M. Golestani et al. // *Neuroimage.* – 2015. – Vol. 110. – P. 110–123.
137. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-

- analysis / G. Reboldi, F. Angeli, C. Cavallini et al. // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26. – P. 1282–1289.
138. Comparison of the glomerular filtration rate in children by the new revised Schwartz formula and a new generalized formula / A. Gao, F. Cachat, M. Faouzi et al. // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 83, N 3. – P. 524–530.
 139. Comparison of vasodilatory effect of carbon dioxide inhalation and intravenous acetazolamide on brain vasculature using positron emission tomography / S. Gambhir, S. Inao, M. Tadokoro et al. // *Neurol. Res.* – 1997. – Vol. 19, N 2. – P. 139–144.
 140. Conen, D. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis / D. Conen, F. Bamberg // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26. – P. 1290–1299.
 141. Controlled circumferential renal sympathetic denervation with preservation of the renal arterial wall using intraluminal ultrasound: a next-generation approach for treating sympathetic overactivity / K. Sakakura, A. Roth, E. Ladich et al. // *EuroIntervention.* – 2015. – Vol. 10, N 10. – P. 1230–1238.
 142. Coope, J. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care / J. Coope, T.S. Warrender // *BMJ.* – 1986. – Vol. 293. – P. 1145–1151.
 143. Creation of an iliac arteriovenous shunt lowers blood pressure in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypertension / J. Faul, D. Schoors, S. Brouwers et al. // *J. Vasc. Surg.* – 2014. – Vol. 59, N 4. – P. 1078–1083.
 144. Cullinane, M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke risk in carotid stenosis and occlusion: a prospective study / M. Cullinane, H. Markus // *Cerebrovasc. Dis.* – 2000. – Vol. 10, Suppl. 2. – P. 7.
 145. Dahlöf, B. Prevention of stroke in patients with hypertension / B. Dahlöf // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 100, N 3A. – P. 17J–24J.
 146. Daytime and night-time blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension / R.H. Fagard, H. Celis, L. Thijs et al. // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 51. – P. 55–61.

147. Deactivation of carotid body chemoreceptors by hyperoxia decreases blood pressure in hypertensive patients / M. Sinski, J. Lewandowski, J. Przybylski et al. // *Hypertens. Res.* – 2014. – Vol. 37, N 9. – P. 858–862.
148. Deanfield, J.E. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance / J.E. Deanfield, J.P. Halcox, T.J. Rabelink // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115, N 10. – P. 1285–1295.
149. Deer, R.R. Effects of estrogen on cerebrovascular function: age-dependent shifts from beneficial to detrimental in small cerebral arteries of the rat / R.R. Deer, J.N. Stallone // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2016. – Vol. 310, N 10. – P. H1285–H1294.
150. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy / J. Ceral, V. Habrdova, V. Vorisek et al. // *Hypertens. Res.* – 2011. – Vol. 34, N 1. – P. 87–90.
151. Dong, J.Y. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: meta-analysis of prospective cohort studies / J.Y. Dong, Y.H. Zhang, L.Q. Qin // *Atherosclerosis.* – 2013. – Vol. 229, N 2. – P. 489–495.
152. Dudenbostel, T. Resistant hypertension-complex mix of secondary causes and comorbidities [Electronic resource] / T. Dudenbostel // *J. Hum. Hypertens.* – 2014. – Vol. 28, N 1. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3836905>.
153. Dudenbostel, T. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone / T. Dudenbostel, D.A. Calhoun // *J. Hum. Hypertens.* – 2012. – Vol. 26, N 5. – P. 281–287.
154. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings / R.B. Devereux, D.R. Alonso, E.M. Lutas et al. // *Am. J. Cardiology.* – 1986. – Vol. 57. – P. 450–458.
155. Effect of coffee on endothelial function in healthy subjects: the role of caffeine / C.M. Papamichael, K.A. Aznaouridis, E.N. Karatzis et al. // *Clin. Sci. (Lond.).* – 2005. – Vol. 109. – P. 55–60.

156. Effect of renal denervation on left ventricular mass and function in patients with resistant hypertension: data from a multi-centre cardiovascular magnetic resonance imaging trial / F. Mahfoud, D. Urban, D. Teller et al. // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, N 33. – P. 2224–2231.
157. Effect of renal denervation procedure on left ventricular hypertrophy of hypertensive rats and its mechanisms / W. Jiang, L. Tan, Y. Guo et al. // *Acta Cir. Bras.* – 2012. – Vol. 27, N 11. – P. 815–820.
158. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study / F. Mahfoud, M. Schlaich, I. Kindermann et al. // *J. Circulation.* – 2011. – Vol. 123. – P. 1940–1946.
159. Effect of smoking on cerebrovascular reactivity / M. Silvestrini, E. Troisi, M. Matteis et al. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 1996. – Vol. 16, N 4. – P. 746–749.
160. Effect of thoracolumbar sympathectomy on the clinical course of primary (essential) hypertension. A ten-year study of 100 sympathectomized patients compared with individually matched, symptomatically treated control subjects / K.A. Evelyn, M.M. Singh, W.P. Chapman et al. // *Am. J. Med.* – 1960. – Vol. 28. – P. 188–221.
161. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators / S. Yusuf, P. Sleight, J. Pogue et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342, N 3. – P. 145–153.
162. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke / P.M. Rothwell, S.C. Howard, E. Dolan et al. // *Lancet Neurol.* – 2010. – Vol. 9, N 5. – P. 469–480.
163. Effects of hypertension therapy based on eprosartan on systolic arterial blood pressure and cognitive function: primary results of the Observational Study on Cognitive function And Systolic Blood Pressure Reduction open-label study / O. Hanon, J.P. Berrou, L. Negre-Pages et al. // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26, N 8. – P. 1642–1650.

164. Effects of renal denervation on left atrial fibrosis in rats with isoproterenol induced chronic heart failure / Q. Liu, Z. Li, Q. Zhang et al. // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. – 2015. – Vol. 43, N 12. – P. 1040–1045.
165. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure and glycemic control in patients with true resistant hypertension: results of Polish Renal Denervation Registry (RDN-POL Registry) [Electronic resource] / J. Kądziela, A. Prejbisz, K. Kostka-Jeziorny et al. // *Kardiol. Pol.* – 2016. – URL: <https://ojs.kardiologiapolska.pl/kp/article/view/10311>.
166. Effects of renal sympathetic denervation on the atrial electrophysiology in dogs with pacing-induced heart failure / X. Wang, Q. Zhao, H. Deng et al. // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* – 2014. – Vol. 37, N 10. – P. 1357–1366.
167. Effects of renal sympathetic denervation using saline-irrigated radiofrequency ablation catheter on the activity of the renin-angiotensin system and endothelin-1 / J. Lu, Z. Ling, W. Chen et al. // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2014. – Vol. 15, N 4. – P. 532–539.
168. Efficacy and safety of a novel multi-electrode radiofrequency ablation catheter for renal sympathetic denervation in pigs / Q. Gan, X.K. Qu, K.Z. Gong et al. // *J. Geriatr. Cardiol.* – 2015. – Vol. 12, N 6. – P. 618–625.
169. Eguchi, K. Effects of Celiprolol and Bisoprolol on Blood Pressure, Vascular Stiffness, and Baroreflex Sensitivity / K. Eguchi, S. Hoshide, K. Kario // *Am. J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 28, N 7. – P. 858–867.
170. Endothelial dysfunction abrogates the efficacy of normobaric hyperoxia in stroke / H.K. Shin, F. Oka, J.H. Kim et al. // *J. Neurosci.* – 2014. – Vol. 34, N 46. – P. 15200–15207.
171. Endothelial function and dysfunction. Part I: methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension / J. Deanfield, A. Donald, C. Ferri et al. // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23. – P. 7–17.

172. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go et al. // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133, N 4. – P. 447–454.
173. Failure of renal denervation in symplicity HTN-3 is a predictable result of anatomically inadequate operative technique and not the true limitations of the technology / S. Pekarskiy, A. Baev, V. Mordovin et al. // *J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 33, Suppl. 1. – P. e108.
174. Farooq, U. 2014 Guideline for the Management of High Blood Pressure (Eighth Joint National Committee): Take-Home Messages / U. Farooq, S.G. Ray // *Med. Clin. North. Am.* – 2015. – Vol. 99, N 4. – P. 733–738.
175. Faulx, M.D. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning / M.D. Faulx, A.T. Wright, B.D. Hoit // *Am. Heart J.* – 2003. – Vol. 145, N 6. – P. 943–951.
176. First report of the Global SYMPPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension / M. Böhm, F. Mahfoud, C. Ukena et al. // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 65, N 4. – P. 766–774.
177. First reported cases: renal denervation with second-generation multi-electrode catheter via brachial and radial access / M.J. Heradien, J. Augustyn, A. Saaiman P.A. Brink // *Cardiovasc. J. Afr.* – 2015. – Vol. 27, N 1. – P. 53–55.
178. First-in-human use of the OneShot™ renal denervation system from Covidien / J.A. Ormiston, T. Watson, N. van Pelt et al. // *EuroIntervention*. – 2013. – Vol. 8, N 9. – P. 1090–1094.
179. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study / J.E. Davies, C.H. Manisty, R. Petraco et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 162. – P. 189–192.
180. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? / D.J. Green, H. Jones, D. Thijssen et al. // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57, N 3. – P. 363–369.

181. Flow-Mediated Vasodilation A Diagnostic Instrument, or an Experimental Tool? / A.L. Moens, I. Goovaerts, M.J. Claeys et al. // *J. Chest.* – 2005. – Vol. 127. – P. 2254–2263.
182. Flow-mediated vasodilation as a diagnostic modality for vascular failure / T. Inoue, H. Matsuoka, Y. Higashi et al. // *Hypertens. Res.* – 2008. – Vol. 31, N 12. – P. 2105–2113.
183. Förstermann, U. Nitric oxide synthases: regulation and function / U. Förstermann, W.C. Sessa // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, N 7. – P. 829–837.
184. From SYMPPLICITY HTN-3 to the renal denervation global registry: where do we stand and where should we go? / A. Pathak, S. Ewen, J. Fajadet et al. // *EuroIntervention.* – 2014. – Vol. 10, N 1. – P. 21–23.
185. Fundamental relationships between blood pressure and cerebral blood flow in humans / Y.C. Tzeng, B.A. MacRae, P.N. Ainslie, G.S. Chan // *J. Appl. Physiol.* – 2014. – Vol. 117, N 9. – P. 1037–1048.
186. Gassler, J.P. Baroreflex activation therapy in hypertension / J.P. Gassler, J.D. Bisognano // *J. Hum. Hypertens.* – 2014. – Vol. 28, N 8. – P. 469–474.
187. Giller, C.A. A bedside test for cerebral autoregulation using transcranial Doppler ultrasound / C.A. Giller // *Acta Neurochir. (Wien).* – 1991. – Vol. 108, N 1-2. – P. 7–14.
188. Grassi, G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives / G. Grassi // *J. Hypertension.* – 2009. – Vol. 54, N 4. – P. 690–697.
189. Grassi, G. How to assess sympathetic activity in humans / G. Grassi, M. Esler // *J. Hypertens.* – 1999. – Vol. 17. – P. 719–734.
190. Grassi, G. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension / G. Grassi, A. Mark, M. Esler // *Circ. Res.* – 2015. – Vol. 116, N 6. – P. 976–990.
191. Greco, F. Rescue trans-radial renal denervation with the new Symplicity Spyral™ catheter / F. Greco, V. Spagnolo, F. Fascetti // *Minerva Cardioangiol.* – 2015. – Vol. 63, N 6. – P. 587–588.

192. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force / M.C. Corretti, T.J. Anderson, E.J. Benjamin et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P. 257–265.
193. Gur, A.Y. Is impaired cerebral vasomotor reactivity a predictive factor of stroke in asymptomatic patients / A.Y. Gur, I. Bova, N.M. Bornstein // Stroke. – 1996. – Vol. 27, N 12. – P. 2188–2190.
194. Halsey, J.H. Prognosis of acute hemiplegia estimated by transcranial Doppler ultrasonography / J.H. Halsey // Stroke. – 1988. – Vol. 19. – P. 648–649.
195. Hypertension and mild cognitive impairment / C. Sierra, M. Doménech, M. Camafort, A. Coca // Curr. Hypertens Rep. – 2012. – Vol. 14, N 6. – P. 548–555.
196. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States / K. Wolf-Maier, R.S. Cooper, H. Kramer et al. // Hypertension. – 2004. – Vol. 43, N 1. – P. 10–17.
197. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations / L. Te Riet, J.H. van Esch, A.J. Roks et al. // Circ. Res. – 2015. – Vol. 116, N6. – P. 960–975.
198. Iadecola, C. Hypertension and cerebrovascular dysfunction / C. Iadecola, R.L. Davisson // Cell. Metab. – 2008. – Vol. 7. – P. 476–484.
199. Identifying cardiorespiratory neurocircuitry involved in central command during exercise in humans / A.L. Green, S. Wang, S. Purvis et al. // J. Physiol. – 2007. – Vol. 578, Pt. 2. – P. 605–612.
200. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MOnica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project / J.K. Vishram, A. Borglykke, A.H. Andreassen et al. // Hypertension. – 2012. – Vol. 60, N 5. – P. 1117–1123.
201. Impact of Lesion Placement on Efficacy and Safety of Catheter-Based Radiofrequency Renal Denervation / F. Mahfoud, S. Tunev, S. Ewen et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – Vol. 66, N 16. – P. 1766–1775.

202. Impact of renal denervation on 24-hour ambulatory blood pressure: results from SYMPPLICITY HTN-3 / G.L. Bakris, R.R. Townsend, M. Liu et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 64, N 11. – P. 1071–1078.
203. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis / M. Silvestrini, F. Vernieri, P. Pasqualetti et al. // JAMA. – 2000. – Vol. 283. – P. 2122–2127.
204. Improvement of albuminuria after renal denervation / C. Ott, F. Mahfoud, A. Schmid et al. // Int. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 173, N 2. – P. 311–315.
205. Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation: effects beyond blood pressure and heart rate reduction / S.H. Schirmer, M.M. Sayed, J.C. Reil et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 63, N 18. – P. 1916–1923.
206. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients / S.L. Daugherty, J.D. Powers, D.J. Magid et al. // Circulation. – 2012. – Vol. 125, N 13. – P. 1635–1642.
207. Interactions between cocoa flavanols and inorganic nitrate: additive effects on endothelial function at achievable dietary amounts / A. Rodriguez-Mateos, M. Hezel, H. Aydin et al. // Free Radic. Biol. Med. – 2015. – Vol. 80. – P. 121–128.
208. International expert consensus statement: Percutaneous transluminal renal denervation for the treatment of resistant hypertension / M.P. Schlaich, R.E. Schmieder, G. Bakris et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62, N 22. – P. 2031–2045.
209. Intracerebroventricular Infusion of Angiotensin-(1-7) Ameliorates Cognitive Impairment and Memory Dysfunction in a Mouse Model of Alzheimer's Disease / K. Uekawa, Y. Hasegawa, S. Senju et al. // J. Alzheimers Dis. – 2016. – Vol. 53, N 1. – P. 127–133.
210. Is a systolic blood pressure target <140mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial / Y. Zhang, X. Zhang, L. Liu, A. Zanchetti // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32. – P. 1500–1508.

211. Jennings, J.R. Is the brain the essential in hypertension? / J.R. Jennings, Y. Zangra // *Neuroimage*. – 2009. – Vol. 47. – P. 914–921.
212. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease / A.S. Levey, M.A. Boston, M.V. Rocco et al. // *Am. J. Kid. Dis.* – 2004. – Vol. 43, N 5, Suppl. 1. – P. S1–S290.
213. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Electronic resource] // *Kidney International Supplement*. – 2013. – Vol. 3, N 1. – URL: <http://kdigo.org/home/guidelines/ckd-evaluation-management>.
214. Kety, S.S. The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men / S.S. Kety, C.F. Schmidt // *J. Clin. Invest.* – 1948. – Vol. 27, N 4. – P. 484–492.
215. Kidney blood flow after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension / T. Ripp, S. Pekarskiy, V. Mordovin et al. // *J. Hypertension*. – 2012. – Vol. 30. – P. 120.
216. Kim, T. Regional cerebral blood flow and arterial blood volume and their reactivity to hypercapnia in hypertensive and normotensive rats / T. Kim, J.R. Jennings, S.G. Kim // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2014. – Vol. 34, N 3. – P. 408–414.
217. Kobayashi, J. Radial artery as a graft for coronary artery bypass grafting / J. Kobayashi // *Circ. J.* – 2009. – Vol. 73, N 7. – P. 1178–1183.
218. Kontos, H.A. Validity of cerebral arterial blood flow calculations from velocity measurements [Electronic resource] / H.A. Kontos // *Stroke*. – 1989. – Vol. 20, N 1. – URL: <http://stroke.ahajournals.org/content/20/1/1.long>.
219. Koskinen, L.O. Cigarette smoke and hypoxia induce acute changes in the testicular and cerebral microcirculation / L.O. Koskinen, O. Collin, A. Bergh // *Ups. J. Med. Sci.* – 2000. – Vol. 105, N 3. – P. 215–226.
220. Kramer, A.H. Computed tomography angiography in the diagnosis of brain death: a systematic review and meta-analysis / A.H. Kramer, D.J. Roberts // *Neurocrit. Care*. – 2014. – Vol. 21, N 3. – P. 539–550.

221. Kuznetsova, D.V. Cerebrovascular and systemic hemodynamic response to carbon dioxide in humans / D.V. Kuznetsova, V.P. Kulikov // *Blood Press. Monit.* – 2014. – Vol. 19, N 2. – P. 81–89.
222. Lack of correlation between cerebral vasomotor reactivity and dynamic cerebral autoregulation during stepwise increases in inspired CO₂ concentration / S.M. Jeong, S.O. Kim, D.S. DeLorey et al. // *J. Appl. Physiol.* (1985). – 2016. – Vol. 120, N 12. – P. 1434–1441.
223. Laser Doppler flowmetry detection of endothelial dysfunction in end-stage renal disease patients: correlation with cardiovascular risk / A. Kruger, J. Stewart, R. Sahityani et al. // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 70. – P. 157–164.
224. Lee, L.K. Cerebrovascular reactivity and cerebral autoregulation in normal subjects / L.K. Lee, S. Giannopoulos, R.S. Marshall // *J. Neurol. Sci.* – 2009. – Vol. 285, N 1-2. – P. 191–194.
225. Left Ventricular Structure and Risk of Cardiovascular Events: A Framingham Heart Study Cardiac Magnetic Resonance Study [Electronic resource] / C.W. Tsao, P.N. Gona, C.J. Salton et al. // *J. Am. Heart Assoc.* – 2015. – Vol. 4, N 9. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC26374295>.
226. Lenartova, M. Iatrogenic pseudoaneurysm of femoral artery: case report and literature review / M. Lenartova, T. Tak // *Clin. Med. Res.* – 2003. – Vol. 1, N 3. – P. 243–247.
227. Leukoaraiosis in relation to prognosis for patients with lacunar infarction / S. Miyao, A. Takano, J. Teramoto, A. Takahashi // *Stroke.* – 1992. – Vol. 23. – P. 1434–1438.
228. Ley-Pozo, J. Noninvasive detection of Occlusive Disease of the Carotid Siphon and Middle Cerebral Artery / J. Ley-Pozo, E.B. Ringelstein // *Ann. Neurol.* – 1990. – Vol. 28. – P. 640–647.
229. Long-term changes in dynamic cerebral autoregulation: a 10 years follow up study / F.G. Brodie, R.B. Panerai, S. Foster et al. // *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* – 2009. – Vol. 29, N 5. – P. 366–371.

230. Long-term effects of renal artery denervation in real world patients with uncontrolled hypertension from the global symplicity registry / G. Mancia, F. Mahfoud, K. Narkiewicz et al. // *J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 33, Suppl. 1. – P. e49.
231. Long-Term Effects of Renal Sympathetic Denervation on Hypertensive Patients With Mild to Moderate Chronic Kidney Disease / M.G. Kiuchi, M.L. Graciano, M.A. Carreira et al. // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. – 2016. – Vol. 18, N 3. – P. 190–196.
232. Long-term verification of functional and structural renal damage after renal sympathetic denervation / O. Dörr, C. Liebetrau, H. Möllmann et al. // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* – 2016. – Vol. 87, N 7. – P. 1298–1303.
233. Lüscher, T.F. Renal nerve ablation after SYMPLICITY HTN-3: confused at the higher level? / T.F. Lüscher, F. Mahfoud // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, N 26. – P. 1706–1711.
234. MacDonald, M.E. Cerebrovascular MRI: a review of state-of-the-art approaches, methods and techniques / M.E. MacDonald, R. Frayne // *NMR Biomed.* – 2015. – Vol. 28, N 7. – P. 767–791.
235. Magnetic resonance imaging quantification of regional cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity to carbon dioxide in normotensive and hypertensive rats / R.F. Leoni, F.F. Paiva, E.C. Henning et al. // *Neuroimage*. – 2011. – Vol. 58, N 1. – P. 75–81.
236. Markus, H. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus / H. Markus, S. Harrison // *Stroke*. – 1992. – Vol. 23. – P. 668–673.
237. Matsuura, K. The pleiotropic effects of ARB in vascular endothelial progenitor cells / K. Matsuura, N. Hagiwara // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 9, N 2. – P. 153–157.
238. Measuring cerebrovascular reactivity: what stimulus to use? / J. Fierstra, O. Sobczyk, A. Battisti-Charbonney et al. // *J. Physiol.* – 2013. – Vol. 591, N 23. – P. 5809–5821.

239. Metabolic syndrome impairs reactivity and wall mechanics of cerebral resistance arteries in obese Zucker rats / S.D. Brooks, E. DeVallance, A.C. d'Audiffret et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2015. – Vol. 309, N 11. – P. H1846–H1859.
240. Methodological Approaches to Optimize Reproducibility and Power in Clinical Studies of Flow-Mediated Dilation / A.E. Donald, J.P. Halcox, M. Charakida et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51, N 20. – P. 1959–1964.
241. Methylmercury affects cerebrovascular reactivity to angiotensin II and acetylcholine via Rho-kinase and nitric oxide pathways in mice / M.Z. Islam, C. Van Dao, M. Shiraishi, A. Miyamoto // *Life Sci.* – 2016. – Vol. 147. – P. 30–38.
242. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) / B. Dahlof, L.H. Lindholm, L. Hansson et al. // *Lancet.* – 1991. – Vol. 338. – P. 1281–1285.
243. MOSES Study Group. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES) / J. Schrader, S. Luders, A. Kulschewski et al. // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36. – P. 1218–1226.
244. Multimodality Intra-Arterial Imaging Assessment of the Vascular Trauma Induced by Balloon-Based and Nonballoon-Based Renal Denervation Systems [Electronic resource] / A. Karanasos, N. Van Mieghem, M.W. Bergmann et al. // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2015. – Vol. 8, N 7. – URL: <http://circinterventions.ahajournals.org/content/8/7/e002474.long>.
245. Muxfeldt, E.S. Resistant hypertension: a practical clinical approach / E.S. Muxfeldt, F. de Souza, G.F. Salles // *J. Hum. Hypertens.* – 2013. – Vol. 27, N 11. – P. 657–662.
246. Naqvi, T.Z. Cerebrovascular mental stress reactivity is impaired in hypertension [Electronic resource] / T.Z. Naqvi, H.K. Hyuhn // *Cardiovasc. Ultrasound.* – 2009. – Vol. 7. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2710316>.
247. Nebivolol for improving endothelial dysfunction, pulmonary vascular remodeling, and right heart function in pulmonaryhypertension / F. Perros, B. Ranchoux, M. Izikki et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 65, N 7. – P. 668–680.

248. Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome / G. Grassi, R. Dell'Oro, F. Quarti-Trevano et al. // *Diabetologia*. – 2005. – Vol. 48, N 7. – P. 1359–1365.
249. Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome / G. Grassi, G. Seravalle, B.M. Cattaneo et al. // *Hypertension*. – 1995. – Vol. 25, N 4, Pt. 1. – P. 560–563.
250. Nitric oxide and nitric oxide synthase isoforms in the normal, hypertrophic, and failing heart / L. Tang, H. Wang, M.T. Ziolo et al. // *Mol. Cell. Biochem.* – 2010. – Vol. 333, N 1-2. – P. 191–201.
251. Nitric oxide synthase inhibition and oxidative stress in cardiovascular diseases: possible therapeutic targets? / L. Rochette, J. Lorin, M. Zeller et al. // *Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 140, N 3. – P. 239–257.
252. Nitroglycerine-induced vasodilation for assessment of vascular function: a comparison with flow-mediated vasodilation / T. Maruhashi, J. Soga, N. Fujimura et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2013. – Vol. 33, N 6. – P. 1401–1408.
253. Nitroglycerin-mediated, but not flow-mediated vasodilation, is associated with blunted nocturnal blood pressure fall in patients with resistant hypertension / P.C. Fontes-Guerra, C.R. Cardoso, E.S. Muxfeldt, G.F. Salles // *J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 33, N 8. – P. 1666–1675.
254. Non-invasive assessment of the cerebral vasomotor reactivity by means of transcranial Doppler sonography during hyper- and hypocapnea / E.B. Ringelstein, W. Grosse, S. Matentzoglou, W.M. Glöckner // *Klin. Wochenschr.* – 1986. – Vol. 64, N 4. – P. 194–195.
255. Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent and independent stimuli / P. Leeson, S. Thorne, A. Donald et al. // *Heart*. – 1997. – Vol. 78. – P. 22–27.
256. Normal hypercapnic cerebrovascular conductance in obstructive sleep apnea / C.M. Ryan, A. Battisti-Charbonney, O. Sobczyk et al. // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2014. – Vol. 190. – P. 47–53.

257. Novak, V. The relationship between blood pressure and cognitive function / V. Novak, I. Hajjar // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2010. – Vol. 7. – P. 686–698.
258. Ntaios, G. Blood pressure changes in acute ischemic stroke and outcome with respect to stroke etiology / G. Ntaios, D. Lambrou, P. Michel // *Neurology.* – 2012. – Vol. 79. – P. 1440–1448.
259. Okhotin, V.E. Significance of neuronal, endothelial and inducible NO-synthase isoforms in the cardiac muscle histophysiology / V.E. Okhotin, A.V. Shuklin // *Morfologiya.* – 2006. – Vol. 129, N 1. – P. 7–17.
260. Palatini, P. Nondipping status and impaired nitroglycerin-mediated vasodilation in resistant hypertension: evidence and mechanisms / P. Palatini, G. Grassi // *J. Hypertension.* – 2015. – Vol. 33, N 8. – P. 1533–1535.
261. Panerai, R.B. Transcranial Doppler for evaluation of cerebral autoregulation / R.B. Panerai // *Clin. Auton. Res.* – 2009. – Vol. 19, N 4. – P. 197–211.
262. Passive smoking impairs endothelium-dependent relaxation of isolated rabbit arteries / J. Török, A. Gvozdjaková, J. Kucharská et al. // *Physiol. Res.* – 2000. – Vol. 49, N 1. – P. 135–141.
263. Patel, H.C. SYMPPLICITY HTN 3: The death knell for renal denervation in hypertension? / H.C. Patel, C. Hayward, C. Di Mario // *Glob. Cardiol. Sci. Pract.* – 2014. – Vol. 2014, N 1. – P. 94–98.
264. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R.B. Devereux, M.J. Roman et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 19, N 7. – P. 1550–1558.
265. Percutaneous renal denervation and the second generation EnligHTN System / R.G. Chokka, S. Delacroix, P.J. Psaltis et al. // *Minerva Cardioangiol.* – 2014. – Vol. 62, N 1. – P. 99–104.
266. Percutaneous sympathectomy of the renal arteries: the OneShot Renal Denervation System is not associated with significant vessel wall injury / E. Stabile, V. Ambrosini, R. Squarcia et al. // *EuroIntervention.* – 2013. – Vol. 9, N 6. – P. 694–699.

267. Periventricular white matter lucency and cerebral blood flow autoregulation in hypertensive patients / K. Matsushita, Y. Kuriyama, K. Nagatsuka et al. // *J. Hypertension*. – 1994. – Vol. 23, N 5. – P. 565–568.
268. Perrotta, M. Hypertension and Dementia: Epidemiological and Experimental Evidence Revealing a Detrimental Relationship [Electronic resource] / M. Perrotta, G. Lembo, D. Carnevale // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17, N 3. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4813208>.
269. Pertuiset, B. Preoperative evaluation of hemodynamic factors in cerebral selection of a radical surgery tactic with special reference to vascular autoregulation disorders / B. Pertuiset, D. Ancrì, F. Clergue // *Neurol. Res.* – 1982. – Vol. 4, N 3-4. – P. 209–233.
270. Placebo-controlled trials of blood pressure-lowering therapies for primary prevention of dementia / J.A. Staessen, L. Thijs, T. Richart et al. // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57, N 2. – P. e6–e7.
271. Precision of cerebrovascular reactivity assessment with use of different quantification methods for hypercapnia functional MR imaging / S.D. Goode, S. Krishan, C. Alexakis et al. // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2009. – Vol. 30, N 5. – P. 972–977.
272. Predictive role of the night-time blood pressure / T.W. Hansen, Y. Li, J. Boggia et al. // *J. Hypertension*. – 2011. – Vol. 57. – P. 3–10.
273. Predictors of Renal Denervation Efficacy in the Treatment of Resistant Hypertension / T.M. Ripp, V.F. Mordovin, S.E. Pekarskiy et al. // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2015. – Vol. 17, N 12. – P. 90.
274. Predictors of response to renal denervation for resistant arterial hypertension: a single center experience / M. Rohla, A. Nahler, T. Lambert et al. // *J. Hypertens.* – 2016. – Vol. 34, N 1. – P. 123–129.
275. Preoperative assessment of hand circulation by means of Doppler ultrasonography and the modified Allen test / P. Ruengsakulrach, M. Brooks, D.L. Hare et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2001. – Vol. 121, N 3. – P. 526–531.

276. Pressure-autoregulation, CO₂ reactivity and asymmetry of haemodynamic parameters in patients with carotid artery stenotic disease. A clinical appraisal / I. Gooskens, E.A. Schmidt, M. Czosnyka et al. // *Acta Neurochir.* – 2003. – Vol. 145. – P. 527–532.
277. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group // *JAMA.* – 1991. – Vol. 265, N 24. – P. 3255–3264.
278. Prognostic accuracy of day vs. night ambulatory blood pressure: a cohort study / J. Boggia, Y. Li, L. Thijs et al. // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 1219–1229.
279. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease / R. Minutolo, R. Agarwal, S. Borrelli et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 171. – P. 1090–1098.
280. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease / R.H. Fagard, L. Thijs, J.A. Staessen et al. // *Blood Press. Monit.* – 2008. – Vol. 13. – P. 325–332.
281. Progression of kidney injury and cardiac remodeling in obese spontaneously hypertensive rats: the role of renal sympathetic innervation / D. Linz, M. Hohl, J. Schütze et al. // *Am. J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 28, N 2. – P. 256–265.
282. Proportion of US adults potentially affected by the 2014 hypertension guideline / A.M. Navar-Boggan, M.J. Pencina, K. Williams et al. // *JAMA.* – 2014. – Vol. 311, N 14. – P. 1424–1429.
283. Pulsatile hemodynamics and microcirculation: evidence for a close relationship in hypertensive patients / M.L. Muiesan, M. Salvetti, D. Rizzoni et al. // *Hypertension.* – 2013. – Vol. 61. – P. 130–136.
284. Radial artery conduits improve long-term survival after coronary artery bypass grafting / R.F. Tranbaugh, K.R. Dimitrova, P. Friedmann et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2010. – Vol. 90, N 4. – P. 1165–1172.

285. Ram, C.V. Renal denervation therapy for resistant hypertension: a clinical update / C.V. Ram, A.S. Kumar // *J. Hum. Hypertens.* – 2014. – Vol. 28, N 12. – P. 699–704.
286. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators / J.A. Staessen, R. Fagard, L. Thijs et al. // *Lancet.* – 1997. – Vol. 350. – P. 757–764.
287. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack / Progress Collaborative Group // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 1033–1041.
288. Rasulo, F.A. Transcranial Doppler ultrasonography in intensive care / F.A. Rasulo, E. De Peri, A. Lavinio // *Eur. J. Anaesthesiol. Suppl.* – 2008. – Vol. 42. – P. 167–173.
289. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei et al. // *J. Hypertension.* – 2009. – Vol. 27. – P. 2121–2158.
290. Recommendations for chamber quantification / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux et al. // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2006. – Vol. 7, N 2. – P. 79–108.
291. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux et al. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2005. – Vol. 18, N 12. – P. 1440–1463.
292. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert et al. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 22, N 2. – P. 107–133.
293. Relation of ambulatory blood pressure measurement and cognitive functions in hypertensive elderly patients [Electronic resource] / D. Kecici Savan, M. Cengiz,

- H. Yavuzer et al. // *Aging. Clin. Exp. Res.* – 2015. – Vol. 27. – URL: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40520-015-0477-2>.
294. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension / M.J. Koren, R.B. Devereux, P.N. Casale et al. // *Ann. Intern. Med.* – 1991. – Vol. 114, N 5. – P. 345–352.
 295. Relationship between flow-mediated vasodilation and cardiovascular risk factors in a large community-based study / T. Maruhashi, J. Soga, N. Fujimura et al. // *Heart.* – 2013. – Vol. 99, N 24. – P. 1837–1842.
 296. Relationship between left ventricular geometry and left atrial size and function in patients with systemic hypertension / G. Cioffi, G.F. Mureddu, C. Stefenelli, G. de Simone // *J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 22, N 8. – P. 1589–1596.
 297. Renal artery anatomy affects the blood pressure response to renal denervation in patients with resistant hypertension / D. Hering, P. Marusic, A.S. Walton et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 202. – P. 388–393.
 298. Renal denervation / L.K. Olsen, A.L. Kamper, J.H. Svendsen, B. Feldt-Rasmussen // *Eur. J. Intern. Med.* – 2015. – Vol. 26, N 2. – P. 95–105.
 299. Renal denervation and heart failure / M. Böhm, S. Ewen, I. Kindermann et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2014. – Vol. 16, N 6. – P. 608–613.
 300. Renal Denervation Findings on Cardiac and Renal Fibrosis in Rats with Isoproterenol Induced Cardiomyopathy [Electronic resource] / Q. Liu, Q. Zhang, K. Wang et al. // *Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 5. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4686968>.
 301. Renal denervation for the treatment of resistant hypertension: review and clinical perspective / R. Iliescu, T.E. Lohmeier, I. Tudorancea et al. // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2015. – Vol. 309, N 7. – P. F583–F594.
 302. Renal denervation for treatment of cardiac arrhythmias: state of the art and future directions / J. Kosiuk, S. Hilbert, E. Pokushalov et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2015. – Vol. 26, N 2. – P. 233–238.

303. Renal denervation has blood pressure-independent protective effects on kidney and heart in a rat model of chronic kidney disease / *M. Eriguchi, K. Tsuruya, N. Haruyama et al.* // *Kidney Int.* – 2015. – Vol. 87, N 1. – P. 116–127.
304. Renal denervation in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. Rationale and design of the DIASTOLE (Denervation of the renal Sympathetic nerves in heart failure with normal Left Ventricle Ejection fraction) trial / *W.L. Verloop, M.M. Beftink, A. Nap et al.* // *Eur. J. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15. – P. 1429–1437.
305. Renal denervation in heart failure with preserved ejection fraction (RDT-PEF): a randomized controlled trial / *H.C. Patel, S.D. Rosen, C. Hayward et al.* // *Eur. J. Heart Fail.* – 2016. – Vol. 18, N 6. – P. 703–712.
306. Renal denervation mitigates cardiac remodeling and renal damage in Dahl rats: a comparison with β -receptor blockade / *H. Watanabe, Y. Iwanaga, Y. Miyaji et al.* // *Hypertens. Res.* – 2016. – Vol. 39, N 4. – P. 217–226.
307. Renal denervation preserves renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension / *C. Ott, F. Mahfoud, A. Schmid et al.* // *J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 33, N 6. – P. 1261–1266.
308. Renal denervation: a novel non-pharmacological approach in heart failure / *M. Böhm, S. Ewen, D. Linz et al.* // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* – 2014. – Vol. 7, N 3. – P. 330–337.
309. Renal denervation--hypes and hopes / *J. Lewek, K. Kaczmarek, E. Pokushalov et al.* // *Cardiovasc. Ther.* – 2015. – Vol. 33, N 3. – P. 141–144.
310. Renal functional & haemodynamic changes following acute unilateral renal denervation in Sprague Dawley rats / *I.M. Salman, M.A. Sattar, N.A. Abdullah et al.* // *Indian J. Med. Res.* – 2010. – Vol. 131. – P. 76–82.
311. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension / *F. Mahfoud, B. Cremers, J. Jankner et al.* // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 60. – P. 419–424.

312. Renal sympathetic denervation improves cardiac dysfunction in rats with chronic pressure overload / Z.Z. Li, H. Jiang, D. Chen et al. // *Physiol. Res.* – 2015. – Vol. 64, N 5. – P. 653–662.
313. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial / M.D. Esler, H. Krum, P.A. Sobotka et al. // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 1903–1909.
314. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension / M.C. Brandt, F. Mahfoud, S. Reda et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59, N 10. – P. 901–909.
315. Renal sympathetic denervation suppresses postapneic blood pressure rises and atrial fibrillation in a model for sleep apnea / D. Linz, F. Mahfoud, U. Schotten et al. // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 60, N 1. – P. 172–178.
316. Renal sympathetic denervation suppresses ventricular substrate remodelling in a canine high-rate pacing model / Z. Dai, S. Yu, Q. Zhao et al. // *EuroIntervention.* – 2014. – Vol. 10, N 3. – P. 392–399.
317. Renal sympathetic denervation suppresses ventricular substrate remodeling in a canine high-rate pacing model / X. Wang, Q. Zhao, S. Yu et al. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2015. – Vol. 95, N 11. – P. 860–864.
318. Renin-angiotensin system blockade and cognitive function in patients at high risk of cardiovascular disease: analysis of data from the ONTARGET and TRANSCEND studies / C. Anderson, K. Teo, P. Gao et al. // *Lancet Neurol.* – 2011. – Vol. 10, N 1. – P. 43–53.
319. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research / D.A. Calhoun, D. Jones, S. Textor et al. // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117, N 25. – P. 510–526.
320. Resistant hypertension: multivariate predictors of blood pressure response to renal denervation / D. Prochnau, S. Heymel, B. Göbel et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 168, N 3. – P. 3130–3132.

321. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis / O. Jung, J.L. Gechter, C. Wunder et al. // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31, N 4. – P. 766–774.
322. Reverse-dipper pattern of blood pressure may predict lacunar infarction in patients with essential hypertension / B. Yan, L. Peng, Q. Dong et al. // *Eur. J. Neurol.* – 2015. – Vol. 22, N 6. – P. 1022–1025.
323. Role of nitric oxide synthase isoforms for ophthalmic artery reactivity in mice / P. Laspas, E. Goloborodko, J. Sniatecki et al. // *Exp. Eye Res.* – 2014. – Vol. 127. – P. 1–8.
324. Rosuvastatin improves endothelial function in patients with inflammatory joint diseases, longitudinal associations with atherosclerosis and arteriosclerosis: results from the RORA-AS statin intervention study [Electronic resource] / E. Ikdahl, J. Hisdal, S. Rollefstad et al. // *Arthritis Res. Ther.* – 2015. – Vol. 17. – URL: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-015-0795-y>.
325. Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: the EnligHTN I trial / S.G. Worthley, C.P. Tsioufis, M.I. Worthley et al. // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34, N 28. – P. 2132–2140.
326. Safety and Feasibility of Renal Sympathetic Denervation in Patients With Insufficient Renal Artery Length / U. Pua, A.A. Tang, Y.W. Ooi et al. // *Vasc. Endovascular. Surg.* – 2016. – Vol. 50, N 1. – P. 63–67.
327. Sakhuja, A. Uncontrolled hypertension by the 2014 evidence-based guideline: results from NHANES 2011-2012 / A. Sakhuja, S.C. Textor, S.J. Taler // *Hypertens.* – 2015. – Vol. 33, N 3. – P. 644–651.
328. Sapoval, M. Renal artery denervation for the treatment of resistant hypertension. Update after Medtronic announcement that its Symplicity HTN3 study failed to meet its primary efficacy end point / M. Sapoval, M. Azizi // *Diagn. Interv. Imaging.* – 2014. – Vol. 95, N 4. – P. 353–354.
329. Sata, Y. The Potential Role of Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation in Chronic and End-Stage Kidney Disease / Y. Sata, M.P. Schlaich // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 21, N 4. – P. 344–352.

330. Schachinger, V. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease / V. Schachinger, M.B. Britten, A.M. Zeiher // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 1899–1906.
331. Schmieder, R.E. Hypertension: How should data from SYMPLICITY HTN-3 be interpreted? / R.E. Schmieder // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2014. – Vol. 11, N 7. – P. 375–376.
332. Schwartz, S.I. Reappraisal of thoracolumbar sympathectomy for essential hypertension / S.I. Schwartz, P.D. Harris, W.J. Scott // *Arch. Surg.* – 1960. – Vol. 81. – P. 76–79.
333. Sequential radial artery grafts for multivessel coronary artery bypass graft surgery: 10-year survival and angiography results / T.A. Schwann, A. Zacharias, C.J. Riordan et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 88, N 1. – P. 31–39.
334. Serial transcranial Doppler sonography in ischemic strokes in middle cerebral artery territory / X.S. Ni, S. Horner, F. Fazekas, K. Niederkorn // *J. Neuroimaging*. – 1994. – Vol. 4, N 4. – P. 232–236.
335. Sex dependency of cerebrovascular CO₂ reactivity in normal subjects / A. Kastrup, C. Thomas, C. Hartmann, M. Schabet // *Stroke*. – 1997. – Vol. 28. – P. 2353–2356.
336. Sex-related differences in acetazolamide-induced cerebral vasomotor reactivity / R. Karnik, A. Valentin, W.B. Winkler et al. // *Stroke*. – 1996. – Vol. 27, N 1. – P. 56–58.
337. Shen, M.J. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias / M.J. Shen, D.P. Zipes // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114, N 6. – P. 1004–1021.
338. Shen, Q. Magnetic Resonance Imaging of Cerebral Blood Flow in Animal Stroke Models / Q. Shen, T.Q. Duong // *Brain Circ.* – 2016. – Vol. 2, N 1. – P. 20–27.
339. Siddiqui, M. Resistant and Refractory Hypertension: Antihypertensive Treatment Resistance vs Treatment Failure / M. Siddiqui, T. Dudenbostel, D.A. Calhoun // *Can. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 32, N 5. – P. 603–606.
340. Simone, G. Concentric or eccentric hypertrophy: how clinically relevant is the difference? / G. Simone // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 43. – P. 714–715.

341. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort / T. Young, L. Finn, P.E. Peppard et al. // *Sleep*. – 2008. – Vol. 31, N 8. – P. 1071–1078.
342. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke / D.C. Good, J.Q. Henkle, D. Gelber et al. // *Stroke*. – 1996. – Vol. 27, N 2. – P. 252–259.
343. Staessen, J.A. SYMPLICITY HTN-3 results to be announced: a mystery or a story foretold? / J.A. Staessen, Y. Jin, A. Persu // *J. Biomed. Res.* – 2014. – Vol. 28, N 2. – P. 73–74.
344. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives / K. Kario, T.G. Pickering, T. Matsuo et al. // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 38. – P. 852–857.
345. Structural alterations of subcutaneous small-resistance arteries may predict major cardiovascular events in patients with hypertension / C. De Ciuceis, E. Porteri, D. Rizzoni et al. // *Am. J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 20. – P. 846–852.
346. Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension / D. Hering, E.A. Lambert, P. Marusic et al. // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 61, N 2. – P. 457–464.
347. Sviridova, N.K. The effectiveness of diagnosis and treatment of cerebrovascular disorders in hypertensive encephalopathy in elderly patients by studying the characteristics of cerebral hemodynamics and cerebral perfusion status / N.K. Sviridova, V.V. Yavorsky // *Lik. Sprava*. – 2015. – N 5-6. – P. 41–46.
348. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage / G. Mancia, G. Grassi, C. Giannattasio et al. // *J. Hypertension*. – 1999. – Vol. 34. – P. 724–728.
349. Sympathetic regulation of the human cerebrovascular response to carbon dioxide / K.C. Peebles, O.G. Ball, B.A. MacRae et al. // *J. Appl. Physiol.* (1985). – 2012. – Vol. 113, N 5. – P. 700–706.
350. Systolic blood pressure during acute stroke is associated with functional status and long-term mortality in the elderly / A. Weiss, Y. Beloosesky, R.S. Kenett, E. Grossman // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44, N 9. – P. 2434–2440.

351. Tang, L. Targeting NOS as a therapeutic approach for heart failure / L. Tang, H. Wang, M.T. Ziolo // *Pharmacol. Ther.* – 2014. – Vol. 142, N 3. – P. 306–315.
352. TCD, MRA and MRI in acute cerebral ischemia / A.Y. Razumovsky, J.H. Gillard, R.N. Bryan et al. // *Acta Neurol. Scand.* – 1999. – Vol. 99, N 1. – P. 65–76.
353. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors / J. Schrader, S. Luders, A. Kulschewski et al. // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34. – P. 1699–1703.
354. The angiotensin-receptor blocker candesartan fortreatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial / E.C. Sandset, P.M. Bath, G. Boysen et al. // *Lancet.* – 2011. – Vol. 377. – P. 741–750.
355. The association between medication adherence and treatment intensification with blood pressure control in resistant hypertension / S.L. Daugherty, J.D. Powers, D.J. Magid et al. // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 60, N 2. – P. 303–309.
356. The biophysics of renal sympathetic denervation using radiofrequency energy / H.C. Patel, P.S. Dhillon, F. Mahfoud et al. // *Clin. Res. Cardiol.* – 2014. – Vol. 103, N 5. – P. 337–344.
357. The effects of catheter-based radiofrequency renal denervation on renal function and renal artery structure in patients with resistant hypertension / Z.H. Zhang, K. Yang, F.L. Jiang et al. // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* – 2014. – Vol. 16, N 8. – P. 599–605.
358. The effects of renal denervation on resistant hypertension patients: a meta-analysis [Electronic resource] / X. Zhang, N. Wu, W. Yan et al. // *Blood Press. Monit.* – 2016. – URL: http://journals.lww.com/bpmonitoring/Abstract/publishahead/The_effects_of_renal_denervation_on_resistant.99625.aspx.
359. The European Society of Cardiology Council on Hypertension / R. Cifkova, G. de Simone, B. Williams et al. // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37, N 12. – P. 924–936.

360. The fate of the radial artery conduit in coronary artery bypass grafting surgery / D.G. Nezić, A.M. Knezević, P.S. Milojević et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2006. – Vol. 30, N 2. – P. 341–346.
361. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized longterm placebocontrolled trial in Chinese hypertensive patients / L. Liu, Y. Zhang, G. Liu et al. // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23. – P. 2157–2172.
362. The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study / D.A. Bluemke, R.A. Kronmal, J.A. Lima et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, N 25. – P. 2148–2155.
363. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial / H. Lithell, L. Hansson, I. Skoog et al. // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21. – P. 875–886.
364. Therapeutic drug monitoring facilitates blood pressure control in resistant hypertension / S. Brinker, A. Pandey, C. Ayers et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, N 8. – P. 834–835.
365. Therapeutic potential of renal sympathetic denervation in patients with chronic heart failure / M. Böhm, S. Ewen, D. Linz et al. // *EuroIntervention.* – 2013. – Vol. 9, Suppl. – P. R122–R126.
366. Thomopoulos, C. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. lessintensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels- updated overview and meta-analyses of randomized trials / C. Thomopoulos, G. Parati, A. Zanchetti // *J. Hypertens.* – 2016. – Vol. 34, N 4. – P. 613–622.
367. Time dependent relevance of transcranial colour-coded duplex sonography in acute stroke / T. Blaster, S. Krueger, R. Kross et al. // *Cerebrovasc. Dis.* – 2000. – Vol. 10, Suppl. 2. – P. 69.
368. Transcatheter renal denervation in resistant hypertension for the treatment of resistant hypertension – first results / T. Ripp, S. Pekarskiy, V. Mordovin et al. //

- Resistant hypertension : Abstract Book ESH-satellite symposium. – St.Peterburg, 2012. – P. 14.
369. Transcranial Doppler in acute ischemic stroke of the middle cerebral artery territories / M. Camerlingo, L. Casto, B. Censori et al. // *Acta Neurol. Scand.* – 1993. – Vol. 88. – P. 108–111.
 370. Transcranial Doppler ultrasound: a review of the physical principles and major applications in critical care [Electronic resource] / J. Naqvi, K.H. Yap, G. Ahmad, J. Ghosh // *Int. J. Vasc. Med.* – 2013. – Vol. 2013. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3876587>.
 371. Transcranial pulsed Doppler measurements of blood velocity in the middle cerebral artery: reference values at rest and during hyperventilation in healthy volunteers in relation to age and sex / E.M. Vriens, V. Kraaier, M. Musbach et al. // *Ultrasound. Med. Biol.* – 1989 – Vol. 15, N 1. – P. 1–8.
 372. Transfer function analysis for the assessment of cerebral autoregulation using spontaneous oscillations in blood pressure and cerebral blood flow / A.S. Meel-van den Abeelen, A.H. van Beek, C.H. Slump et al. // *Med. Eng. Phys.* – 2014. – Vol. 36, N 5. – P. 563–575.
 373. Transient hyperemic response: a quantitative assessment / R.P. Mahajan, G. Cavill, E.J. Simson, D.T. Hope // *Trends in Cerebral Haemodynamics and Neurosonology* / eds. J. Klingelhofer, E. Bartels, E.B. Ringelstein. – Amsterdam : Elsevier Science, 1997. – P. 618–623.
 374. Treating resistant hypertension: role of renal denervation / D. Urban, S. Ewen, C. Ukena et al. // *Integr. Blood Press. Control.* – 2013. – Vol. 6. – P. 119–128.
 375. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older / N.S. Beckett, R. Peters, A.E. Fletcher et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358, N 18. – P. 1887–1898.
 376. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population / V.L. Roger, S.A. Weston, M.M. Redfield et al. // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292, N 3. – P. 344–350.

377. Trends in hypertension control among the older population of Spain from 2000 to 2001 to 2008 to 2010: role of frequency and intensity of drug treatment / J.R. Banegas, B. Navarro-Vidal, L.M. Ruilope et al. // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. – 2015. – Vol. 8, N 1. – P. 67–76.
378. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak et al. // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25, N 6. – P. 1105–1187.
379. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension / European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21, N 6. – P. 1011–1153.
380. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. // *J. Hypertension*. – 2013. – Vol. 31, N 7. – P. 1281–1357.
381. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008 / B.M. Egan, Y. Zhao, R.N. Axon et al. // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124, N 9. – P. 1046–1058.
382. Unintentional overestimation of an expected antihypertensive effect in drug and device trials: mechanisms and solutions / J.P. Howard, G.D. Cole, H. Sievert et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 172. – P. 29–35.
383. Usefulness of brachial artery flow-mediated dilation to predict long-term cardiovascular events in subjects without heart disease / M. Shechter, A. Shechter, N. Koren-Morag et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 113, N 1. – P. 162–167.
384. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach / R.M. Nixon, E. Muller, A. Lowy et al. // *Int. J. Clin. Pract.* – 2009. – Vol. 63, N 5. – P. 766–775.

385. Vanhoutte, P.M. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis / P.M. Vanhoutte // *Circ. J.* – 2009. – Vol. 73, N 4. – P. 595–601.
386. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association / P.B. Gorelick, A. Scuteri, S.E. Black et al. // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42, N 9. – P. 2672–2713.
387. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review / V.L. Feigin, C.M. Lawes, D.A. Bennett et al. // *Lancet Neurol.* – 2009. – Vol. 8, N 4. – P. 355–369.
388. Yamamoto, I. Microvascular decompression for hypertension--clinical and experimental study / I. Yamamoto, S. Yamada, O. Sato // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* – 1991. – Vol. 31, N 1. – URL:
https://www.jstage.jst.go.jp/article/nmc1959/31/1/31_1_1/_article.
389. Yield of systematic transcranial Doppler in patients with transient ischemic attack / E. Meseguer, P.C. Lavalley, M. Mazighi et al. // *Ann. Neurol.* – 2010. – Vol. 68. – P. 9–17.
390. Yield of Transcranial Doppler in acute cerebral ischemia / A.V. Alexandrov, A.M. Demchuk, T.H. Wein, J.C. Grotta // *Stroke.* – 1999. – Vol. 30. – P. 1604–1609.

ПРОТОКОЛ ОЦЕНКИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ РЕАКТИВНОСТИ ПРИ ГИПЕРОКСИИ И ГИПЕРКАПНИИ

Дата: _____

Основное исследование _____ фаза исследования _____

ФИО _____

Дата рождения: «__» _____ г.

Вес _____ рост _____

С условиями исследования ознакомлен и согласен _____

подпись исследуемого

ДО= _____ ЧД (исход)= _____ МОД= _____

Исследуемая артерия: _____

Сегмент артерии _____

Тест с кислородом - O₂ _____ л/мин

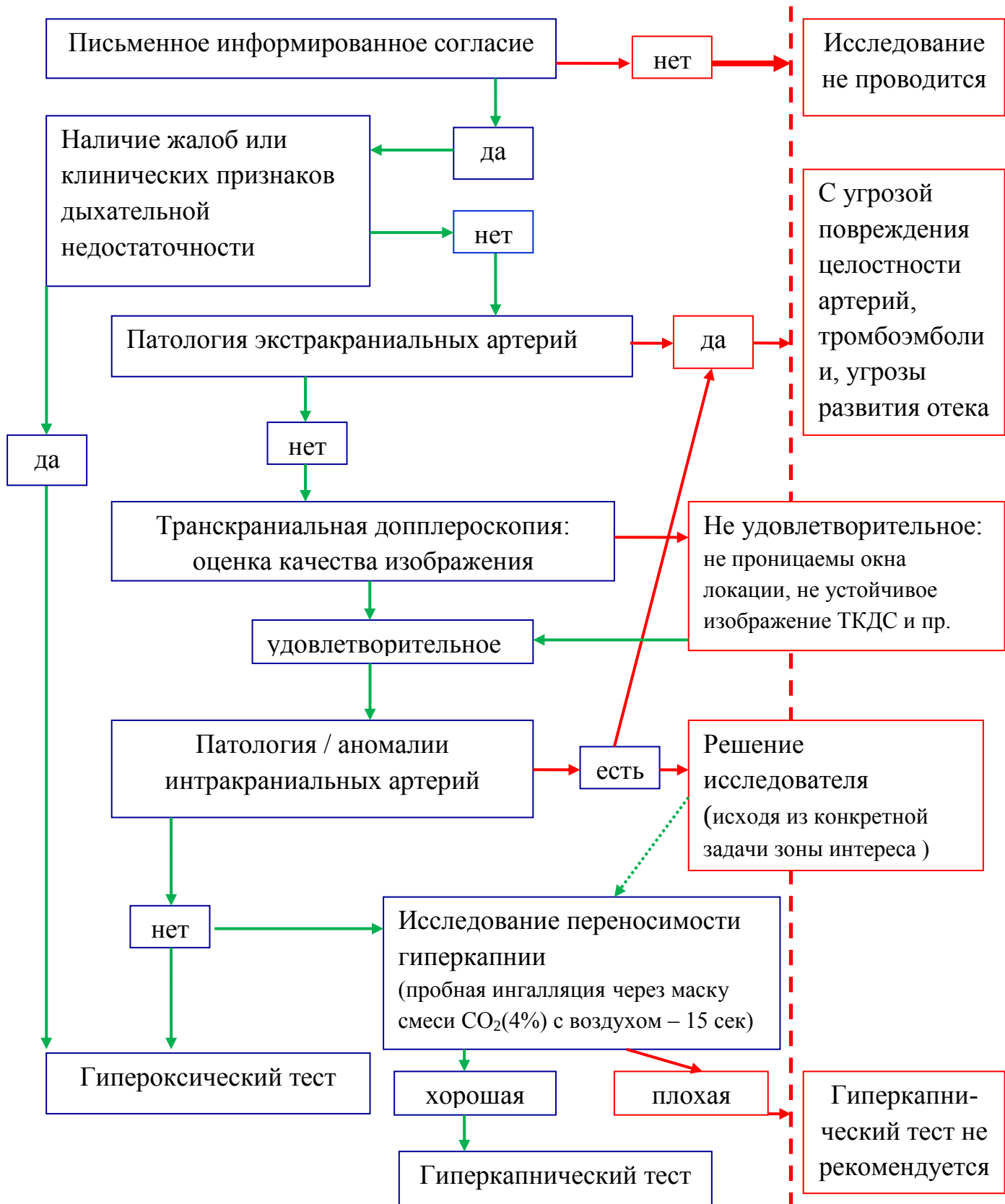
Время, мин	Исход	1	2	3	4	5	Период восстановления
АД, мм рт.ст.	/	/	/	/	/	/	
Пульс							
Vps, см/с							
Ved, , см/с							
TAMX/TAM							
RI							
PI							

Тест с углекислым газом - CO₂ _____ ЧД (на 2 мин CO₂) _____

Время, мин	Исход	1	2	3	4	5	Период восстановления
АД, мм рт.ст.	/	/	/	/	/	/	
Пульс							
Vps, см/с							
Ved, , см/с							
TAMX/TAM							
RI							
PI							

Примечание: ДО – дыхательный объем, ЧД – частота дыхания, МОД – минутный объем дыхания, АД – артериальное давление, Vps – максимальная скорость кровотока, Ved – конечная диастолическая скорость кровотока, TAMX/TAM – усредненная по времени максимальная скорость кровотока/средняя скорость кровотока, RI – резистивный индекс, PI – пульсационный индекс.

АЛГОРИТМ ОТБОРА ИССЛЕДУЕМОГО ДЛЯ ОЦЕНКИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ РЕАКТИВНОСТИ



ПРОТОКОЛ ОЦЕНКИ ЭНДОТЕЛИЙ -ЗАВИСИМОЙ И -НЕЗАВИСИМОЙ ДИЛАТАЦИИ

№ /Дата	ФИО:							
Возраст г.р./лет-			Пол-	Рост-		Вес-	S-	
АД	исход	ч/з 2'	~4'	~6'	~8'	~10'	~12'	
ЭЗВД	визуализация	не удовлетв	удовлетв	хорошая		время нормализации кровотока		

Диаметр артерии		фаза окклюзии		фаза реактивной гиперемии					
		исход	за 30"до спуска	~15"после	~30"	~ 45"	~60"	~ 90"	120"
	сист.								
	диаст								
Vps									
Ved									
TAMX									
HR									
время восстановления резистивного кровотока									

ЭЗВД							время нормализации кровотока		
МИНУТЫ	исход	ч/з 1'	~2'	~3'	~4'	~5'			
Диаметр артерии							левая	правая	артерии
сист.							сист.		
диаст.							диаст.		
							ИМК		
Vps(пиковая сист.)							Vps		
Ved(конечная диаст.)							Ved		
TAMX							TAMX		
комментарии:							Стадия бляшки		
							% стеноза		
							локализация		

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Монография

- 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

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 вазодилататорной 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. — № 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. // Тер. 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 мониторирования давления с развитием клинических поражений сонных артерий по данным проспективного исследования. // Тер. 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. – 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. – 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 шунтировании, возможность профилактики спазма шунта. // Тер 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., Лечикаки 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., Лечикаки 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., Личикаки 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. – 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., Богомоллова 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. – 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. – 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. – 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.

Статьи и тезисы в материалах всероссийских и международных конференций

Публикации на русском языке

1. Мордовин В.Ф., Т.М. Рипп, Семке Г.В., Пекарский С.Е. Фармакологическая коррекция эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией. // Материалы Всероссийской научно—практической конференции: “Современные возможности эффективной профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертензии”. — Москва, 5—6 июня 2001г. — С.158.
2. Семке Г.В., Мордовин В.Ф., Шахматов М.А. Рипп.Т.М. Показатели суточного мониторирования артериального давления у больных артериальной гипертензией с хронической цереброваскулярной патологией. // Материалы Всероссийской научно—практической конференции: “Современные

- возможности эффективной профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертонии”. — Москва, 5—6 июня 2001г. — С.205.
3. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Соколов А.А Влияние терапии на уровень артериального давления и показатели эндотелийзависимой вазодилатации у пациентов с артериальной гипертонией. // Материалы Всероссийской научно—практической конференции: “Современные возможности эффективной профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертонии”. — Москва, 5—6 июня 2001г. — С.170.
 4. Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Соколов А.А., Пекарский С.Е. Оценка влияния эналаприла на морфофункциональное состояние крупных артерий с помощью ультразвука высокого разрешения у пациентов с артериальной гипертонией. // Материалы Всероссийской научно—практической конференции: “Современные методы диагностики заболеваний сердечно—сосудистой системы”. — Кемерово. 28—29 июня 2001 г.; Тезис 219.
 5. Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Пекарский С.Е., Трисс С.В. Связь суточного ритма АД со структурно—функциональными изменениями сердца и сосудов. // Российский нац. Конгресс Кардиологов. — С—Петербург: 8—11 октября 2002 г. — С. 275.
 6. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Трисс С.В. Влияние гипотензивной терапии на структурно—функциональными изменениями сердца и сосудов у пациентов с АГ. // Российский нац. Конгресс Кардиологов. — С—Петербург: 8—11 октября 2002 г. — С. 346.
 7. Карпов Р.С., Павлюкова Е.Н., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М. Суточные профили АД и патология органов—мишеней у пациентов с АГ. Возможности фармакологической коррекции. // Материалы 4—го Российского научного форума "Традиции Российской кардиологии и новые технологии в кардиологии XXI века". — Москва: 2002. — С. 123.
 8. В.Ф. Мордовин, Т.М.Рипп, Г.В.Семке, Н.Л.Афанасьева, С.В.Трисс. Эффективность гипотензивной терапии по данным российского исследования

- оптимального снижения артериального давления (РОСА). // Российский национальный конгресс кардиологов. — г. Москва: 2003. — С. 152.
9. Семке Г.В., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Афанасьева Н.Л., Лукьяненко П.И. Связь структурных изменений головного мозга, сосудов и сердца у больных с артериальной гипертонией. // Материалы: Российский национальный конгресс кардиологов. — Москва: 2003. — С. 221.
 10. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Семке Г.В. Связь между нарушением эндотелий зависимой вазодилатации и структурно—функциональными изменениями сердца и сосудов. // Материалы: 4—й Съезд Российской Ассоциации Специалистов Ультразвуковой Диагностики в Медицине. — Москва: 27—30 октября 2003. — С. 192.
 11. Мордовин В.Ф., Семке Г.В., Пекарский С.Е., Афанасьева Н.Л., Рипп Т.М., Лукьяненко П.И. Соотношение динамики кардиальных и церебральных структурных изменений по данным 5—летнего проспективного наблюдения. // Материалы конгресса: Российский национальный конгресс кардиологов «Российская кардиология от центра к регионам». — Томск: 12—14 октября 2004г. — сб.тезисов. — С. 330.
 12. Пекарский С.Е., Мордовин В.Ф., Семке Г.В., Рипп Т.М., Афанасьева Н.Л., Трисс С.В., Колодина М.В. Эффективная стратификация сердечно—сосудистого риска у больных АГ с помощью суточного мониторирования АД. // Материалы конгресса: Российский национальный конгресс кардиологов «Российская кардиология от центра к регионам». — Томск: 12—14 октября 2004г. — сб.тезисов. — С. 375.
 13. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Семке Г.В., С.Е.Пекарский, М.В. Колодина. Связь суточного ритма артериального давления с функциональными изменениями сосудов. // Материалы конгресса: Российский национальный конгресс кардиологов «Российская кардиология от центра к регионам». — Томск: 12—14 октября 2004г. — сб.тезисов. — С. 416.
 14. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Семке Г.В. Пекарский С.Е., М.В. Колодина. Связь между нарушением эндотелийзависимой ауторегуляцией тонуса сосудов и

- формированием гипертрофии стенок артерий. // Материалы конгресса: Российский национальный конгресс кардиологов «Российская кардиология от центра к регионам». — Томск: 12—14 октября 2004г. — сб.тезисов. — С. 415.
15. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Ангелова А.М. Новые способы оценки вазодилататорной функции эндотелия у пациентов с выраженными ее нарушениями. // Сборник тезисов: 1 Международного симпозиума по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку. — Тюмень: 24—26 ноября 2004г. — С. 124.
 16. Астанина И.А., Ворожцова И.Н., Дудко В.А., Рипп Т.М., Мордовин В.Ф. Оценка дилатационного компонента цереброваскулярного резерва у больных артериальной гипертонией. // Сборник тезисов: 1 Международного симпозиума по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку. — Тюмень: 24—26 ноября 2004г. — С. 002.
 17. Астанина И.А., Ворожцова И.Н., Дудко В.А., Рипп Т.М., Мордовин В.Ф. Ультразвуковая оценка церебрального венозного оттока у больных артериальной гипертонией. // Сборник тезисов: 1 Международного симпозиума по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку. — Тюмень: 24—26 ноября 2004г. — С. 003.
 18. Астанина И.А., Ворожцова И.Н., Дудко В.А., Рипп Т.М., Мордовин В.Ф. Комплексная ультразвуковая оценка кровоснабжения головного мозга у больных артериальной гипертонией. // Материалы конференции. — Москва: Институт хирургии им. А.В.Вишневского РАМН, 4—6 октября, 2004г. — С. 6.
 19. Астанина И.Н., Ворожцова И.Н., Рипп Т.М., Мордовин В.Ф. Изучение состояния церебрального венозного оттока и суточный профиль АД у больных с артериальной гипертонией. // Материалы: 1-й съезд кардиологов Сибирского Федерального округа. Сибирский Медицинский журнал. — 2004. — №2. — т.20. — С. 11.
 20. Ворожцова И.Н., Буховец И.Л., Астанина И.А., Рипп Т.М. Опыт применения проб с нитроглицерином для оценки резервов коронарного артериального и венозного церебрального кровообращения. // Материалы: 1-й съезд

- кардиологов Сибирского Федерального округа. Сибирский Медицинский журнал. — 2004. — №2. — т.20. — С. 46.
21. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Семке Г.В., Пекарский С.Е., Солдатенко М.В. Связь между нарушением ауторегуляции тонуса артерий и формированием структурных поражений органов мишеней у больных с эссенциальной гипертонией. // Материалы: 1—й съезд кардиологов Сибирского Федерального округа. Сибирский Медицинский журнал. — 2004. — №2. — т.20. — С. 186.
22. Семке Г.В., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Афанасьева Н.Л., Рипп Т.М. Динамика структурных изменений мозга и сердца в ходе 5—летнего проспективного наблюдения. // Материалы: 1—й съезд кардиологов Сибирского Федерального округа. Сибирский Медицинский журнал. — 2004. — №2. — т.20. — С. 196.
23. Рипп Т.М. Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Солдатенко М.В. Проспективное значение показателей СМАД для развития и прогрессирования клинических поражений сердца у пациентов с артериальной гипертонией. // Материалы конференции «Артериальная гипертония: органные поражения и сопутствующая патология. Современное состояние проблемы». — Томск: 19—20 апреля 2006г. С. 76.
24. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф. Пекарский С.Е. Оценка прогностической значимости суточного мониторирования АД для прогрессирования гипертрофии сердца. // Материалы: II Всероссийская научно—практическая конференция. "Артериальная гипертония в практике врача терапевта, невролога, эндокринолога и кардиолога." — г.Москва: 1—2 марта 2006. — С. 50.
25. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф. Связь показателей суточного мониторирования артериального давления с развитием гипертрофии стенок артерий по данным проспективного исследования. // Материалы: II Всероссийская научно—практическая конференция. "Артериальная гипертония в практике врача терапевта, невролога, эндокринолога и кардиолога." — г.Москва: 1—2 марта 2006. — С. 50.

26. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Солдатенко М.В. Проспективное значение показателей суточного мониторирования артериального давления для развития и прогрессирования клинических поражений сердца у пациентов артериальной гипертонией. // Юбилейные чтения, посвященные памяти академика АМН СССР Д.Д.Яблокова: «Актуальные проблемы фармакологии и позиций доказательной медицины». — Томск: ноябрь 14—15, 2006. — С. 26.
27. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. Прогностическое значение параметров суточного мониторирования АД для формирования концентрической гипертрофии левого желудочка. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты АГ». — Казань: 1—2 марта 2007. — С. 124-125.
28. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. Оценка прогностической значимости суточного мониторирования давления для геометрии сердца. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты АГ». — Казань: 1—2 марта 2007. — С. 125-126.
29. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. Прогностическое значение показателей суточного мониторирования АД для развития и прогрессирования поражений органов—мишеней у пациентов с АГ. // Материалы II съезда кардиологов Сибирского федерального округа. — Томск: 6—7 июня 2007г. — С. 24.
30. Рипп Т.М., Рябов В.В., Сулова Т.Е. Позитивные изменения функции эндотелия после применения наружной контрпульсации у пациентов со стенокардией. // Материалы II съезда кардиологов Сибирского федерального округа. — Томск: 6—7 июня 2007г. — С. 25.
31. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф. Метод оценки диапазона цереброваскулярного резерва с помощью оригинального портативного устройства для создания условий гиперкапнии и гипероксии. // Сборник 5—й Съезд Российской Ассоциации специалистов по УЗ диагностике в медицине. — Москва: 18—21 сентября 2007г, — С.98.

32. Рипп Т.М., Рипп Е.Г., Мордовин В.Ф. Способ оценки цереброваскулярного резерва. // Сборник материалов 11-й Всероссийский конгресс анестезиологов и реаниматологов. — Санкт-Петербург: 23—26 сентября 2008г. — С. 201-202.
33. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф. Периферические маркеры нарушения центральной гемодинамики у больных гипертонической болезнью. // Материалы: Межрегиональная научно—практическая конференция Актуальные проблемы кардиологии. — Томск: 5—6 июня 2008, Сиб.мед журнал. — том 23 (2). — 2008. — С. 126.
34. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф. Оценка цереброваскулярного резерва с использованием оригинального портативного аппарата для создания условий гиперкапнии. // Материалы: Межрегиональная научно—практическая конференция Актуальные проблемы кардиологии. — Томск: 5—6 июня 2008, Сиб.мед журнал. — том 23 (2). — 2008. — С. 126.
35. Рипп Т.М., Рипп Е.Г. Оценка цереброваскулярного резерва // Сборник трудов Областной клинической больницы г.Томска «Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии», 2008, С. 22.
36. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф. Состояние васкулярного резерва головного мозга у пациентов с гипертонической болезнью. // Сборник тезисов: V Всероссийская научно—практическая конференция «Артериальная гипертония и ее осложнения». — Волгоград: 3—5 марта 2009. — С. 37.
37. Гордеева Е.В., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Пекарский С.Е. Влияние показателей суточного мониторирования артериального давления на формирование гипертрофии левого желудочка и его геометрической модели. // Сборник тезисов: V Всероссийская научно—практическая конференция «Артериальная гипертония и ее осложнения». — Волгоград: 3—5 марта 2009. — С. 16.
38. Рипп Т.М., Рипп Е.Г. Методика оценки цереброваскулярного резерва. // Материалы Шестого Байкальского конгресса «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. — Иркутск: 25—27июня 2009. — С. 60.

39. Рипп Т.М., Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Козлов Б.Н. Эндотелиальная функция и тонус лучевой артерии пациентов с ИБС. // Материалы: Всероссийская научно—практическая конференция «Облитерирующие заболевания сосудов: проблемы и перспективы». — Кемерово: 19—20 июня 2009г. — С. 64.
40. Рипп Т.М. Современные методы оценки цереброваскулярного резерва и его нарушений. Возможности коррекции. // Материалы Объединенного съезда кардиологов и кардиохирургов СФО с международным участием. Томск: 29-30 мая 2009г. — Сибирский Медицинский журнал. — № 1 (2). — С. 36
41. Пекарский С.Е., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Семке Г.В. Способ точного определения степени утреннего подъема АД по данным 24—часового мониторингирования на основе распознавания индивидуального начала утренней активности по суточному профилю ЧСС. // Материалы Международной конференции «Современная кардиология: эра инноваций». — Томск: 24—25 июня 2010 г. Сибирский медицинский журнал. — 2010. — №2. — Том 25 (2). — С. 80.
42. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Федоренко Е.В., Усов В.Ю. Изменение гемодинамики головного мозга у пациентов молодого возраста с синдромом . // Материалы Международной конференции «Современная кардиология: эра инноваций». — Томск: 24—25 июня 2010 г. Сибирский медицинский журнал. — 2010. — №2. — Том 25 (2). — С. 101.
43. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф. Эндотелиальная дисфункция как маркер поражения органов мишеней у больных с гипертонической болезнью. // Сборник тезисов: V Всероссийская научно—практическая конференция «Артериальная гипертония и ее осложнения». — Волгоград: 3—5 марта 2009. — С. 25.
44. Рипп Т.М., Рипп Е.Г., Мордовин В.Ф. Оптимизированный щадящий метод для оценки цереброваскулярного резерва. // Материалы Международной конференции «Современная кардиология: эра инноваций». — Томск: 24—25

июня 2010 г. Сибирский медицинский журнал. — 2010. — №2. — Том 25 (2). — С. 101.

45. Пекарский С.Е., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Семке Г.В. Способ точного автоматического определения степени утреннего подъема АД по данным 24—часового мониторингирования на основе распознавания индивидуального начала утренней активности по суточному профилю ЧСС. // Сборник тезисов Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с V Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку и XVII ежегодной научно—практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». — Тюмень: 19—21 мая 2010 г. — С. 213.
46. Рипп Т.М., Заповодников С., Мордовин В.Ф. Состояние жесткости артерий, цереброваскулярной реактивности у пациентов с ГБ и в сочетании с синдромом ночного апноэ. // Сборник тезисов II международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с VI Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XVIII ежегодной научно—практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». — Тюмень: 18—20 мая 2011. — С. 271.
47. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Федоренко Е.В., Усов В.Ю. Изменение цереброваскулярного резерва и структуры головного мозга у пациентов молодого возраста с синдромом АГ. // Сборник тезисов II международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с VI Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XVIII ежегодной научно—практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». — Тюмень: 18—20 мая 2011. — С. 272.
48. Афанасьев С.А., Рипп Т.М., Кондратьева Д.С., Козлов Б.Н., Мордовин В.Ф. Функциональное состояние лучевой артерии как возможного сосудистого шунта при операции аортокоронарного шунтирования, возможность неинвазивной оценки. // Сборник материалов IV съезда кардиологов СФО «Сердечно—сосудистые заболевания: от первичной профилактики до высоких технологий в повседневной практике» — Кемерово: 22—23/09/2011. — С 12.

49. Рипп Т.М., Заповодников С.К., Мордовин В.Ф. Сравнение параметров жесткости артерий, цереброваскулярной реактивности у пациентов с гб и в сочетании с синдромом ночного апное/гипопное. // Сборник материалов IV съезда кардиологов СФО «Сердечно—сосудистые заболевания: от первичной профилактики до высоких технологий в повседневной практике» — Кемерово: 22—23/09/2011. — С 153.
50. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф. Нарушения цереброваскулярного резерва и когнитивной функции у пациентов с гб и коррекция эпросартаном. // Материалы: Российский национальный конгресс кардиологов. — Москва: 2011. — С. 154.
51. Пекарский С.Е., Варваренко В.И., Винтизенко С.И., Мордовин В.Ф., Крылов А.Л., Рипп Т.М., Афанасьева Н.Л., Веснина Ж.В., Антонченко И. В., Попов С.В. Независимая оценка метода радиочастотной симпатической денервации почек для лечения резистентной артериальной гипертензии. // Материалы: Российский национальный конгресс кардиологов. — Москва: 2011. — С. 235.
52. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф. Состояние ауторегуляции и диапазона цереброваскулярного резерва в молодом возрасте у здоровых и пациентов с АГ. // Материалы IV съезда Российской ассоциации специалистов УЗ диагностики в медицине. — Москва: 18—21/10 2011. — Журнал Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2011. — №4. — Т 3. — С. 111—112.
53. Мордовин В.Ф. Рипп Т.М. Коррекция нарушений цереброваскулярного резерва и когнитивной функции эпросартаном у пациентов с ГБ. // Сборник материалов Всероссийской конференции. — Самара: Ж. Кардионеврология. — 2011. — С. 29
54. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф. Состояние церебральной ауторегуляции стенки артерий у пациентов с гипертонией и синдромом ночного апное. // Сборник материалов Всероссийской конференции Кардионеврология. — Самара: 27—28.10.2011. — С. 188.
55. Мордовин В.Ф., Семке Г.В., Пекарский С.Е., Рипп Т.М. Современные возможности повышения эффективности лечения пациентов с АГ и высоким

- риском возникновения органных осложнений заболевания. // Отчетная научная сессия: Материалы Отчетной сессии ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН. — Томск: 2012. — С. 65.
56. Пекарский С.Е., Винтизенко С.И., Варваренко В.И. Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Афанасьева Н.Л., Личикаки В.А., Крылов А.Л. Попов С.В. Высокие технологии в лечении гипертонической болезни - транскатетерная денервация почечных артерий. // Материалы Отчетной сессии ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН. — Томск: 2012. — С. 77.
 57. Рипп Т.М., Пекарский С.Е., Мордовин В.Ф., Винтизенко С.И., Рябова Т.Р. Транскатетерная денервация почек для лечения резистентной гипертонии и динамика параметров органов—мишеней. // Материалы Отчетной сессии / ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН. — Томск: 2012. — С. 83.
 58. Рипп Т.М., Пекарский С.Е., Мордовин В.Ф., Рябова Т.Р., Попов С.В., Карпов Р.С. Лечение резистентной гипертонии — безопасность, первые результаты. // Тезисы докладов III Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с VII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XIX ежегодной научно— практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». — Тюмень: 2012. — С. 201.
 59. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рябова Т.Р., Личикаки В.А., Злобина М.В., Крылов А.Л., Попов С.В., Карпов Р.С. Результаты лечения резистентной гипертонии методом транскатетерной РЧ абляции почечных артерий по данным УЗ исследований. // Материалы: Всероссийская конференция с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» Самара: 24—25.10.2012. — С. 29.
 60. Реброва Н.В., Анисимова Е.А., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Дубовенко Д.А., Рипп Е.Г. Состояние цереброваскулярного резерва у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ревматоидным артритом. // Сборник тезисов: IV Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук»

совместно с VIII Международным симпозиумом по Эхокардиографии и сосудистому ультразвуку. — Тюмень: 2013г. — С. 231.

61. Реброва Н.В., Анисимова Е.А., Мордовин В.Ф., Карпов Р.С., Рипп Т.М., Хрулева Т.Г., Саркизова О.Л., Рипп Е.Г. Цереброваскулярная реактивность у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом. // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. «Кардиология: от науки — к практике». — Санкт—Петербург. 25-27.10.2013: Материалы Конгресса. — С. 458—459.
62. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Е.Г., Ситкова Е.С., Личикаки В.А., Крылов А.Л. Попов С.В., Карпов Р.С. Изменение компенсаторных возможностей мозгового кровотока после транскатетерной денервации почек. // Российский национальный конгресс кардиологов. «Кардиология: от науки — к практике». — Санкт—Петербург: Материалы Конгресса 2013г. — С. 462.
63. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Карпова Т.Р., Злобина М.В., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Винайкина У.А., Крылов А.Л. Попов С.В., Карпов Р.С. Оценка безопасности и эффективности транскатетерной денервации почек по данным самоконтроля давления и ультразвуковых исследований. // Российский национальный конгресс кардиологов. «Кардиология: от науки — к практике». — Санкт—Петербург: Материалы Конгресса 2013г. — С. 463.
64. Баев А.Е., Пекарский С.Е., Мордовин В.Ф., Варваренко В.И., Крылов А.Л., Семке Г.В., Рипп Т.М., Ситкова Е.С., Личикаки В.А., Попов С.В. Анатомическая оптимизация оперативной техники ренальной денервации почек. // Материалы V Съезда кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирская наука — российской практике» совместно с межрегиональной научно—практической конференцией «Катетерные методы лечения резистентной артериальной гипертензии». — Барнаул: — Материалы съезда 2013г. — С. 42.

65. Пекарский С.Е., Баев А.Е., Мордовин В.Ф., Варваренко В.И., Крылов А.Л., Семке Г.В., Рипп Т.М., Ситкова Е.С., Личикаки В.А., Попов С.В. Ренальная денервация у пациентов с резистентной артериальной гипертонией: нарастание гипотензивного эффекта в течение 12 мес. после вмешательства. // Материалы V Съезда кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирская наука — российской практике» совместно с межрегиональной научно—практической конференцией «Катетерные методы лечения резистентной артериальной гипертонии». — Барнаул: Материалы съезда 2013 г. — С. 182.
66. Реброва Н. В., Анисимова Е. А., Мордовин В. Ф., Карпов Р.С., Рипп Т. М., Дубовенко Д.А., Саркизова О.Л., Рипп Е. Г. Состояние цереброваскулярного резерва у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом. // Материалы V Съезда кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирская наука — российской практике» совместно с межрегиональной научно—практической конференцией «Катетерные методы лечения резистентной артериальной гипертонии». — Барнаул: Материалы съезда 2013 г. — С. 197—198.
67. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рябова Т.Р., Злобина М.В., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Винайкина У.А., Попов С.В., Карпов Р.С. Контроль эффективности и безопасности симпатической денервации почек с использованием самоконтроля АД и УЗИ сердца и почек. // Материалы V Съезда кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирская наука — российской практике» совместно с межрегиональной научно—практической конференцией «Катетерные методы лечения резистентной артериальной гипертонии». — Барнаул: Материалы съезда 2013 г. — С. 200.
68. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Е.Г., Семке Г.В., Ситкова Е.С., Личикаки В.А., Крылов А.Л., Попов С.В. Изменение компенсаторных возможностей мозгового кровотока и структуры головного мозга после транскатетерной денервации почек. // Материалы V Съезда кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирская наука — российской практике»

- совместно с межрегиональной научно—практической конференцией «Катетерные методы лечения резистентной артериальной гипертонии. — Барнаул: Материалы съезда 2013г. — С. 201.
69. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Е.Г., Семке Г.В., Баев А.Е., Винайкина У.А., Карпов Р.С. Церебральный васкулярный резерв и симпатическая денервации почек у пациентов с резистентной гипертонией. // Материалы X Ежегодного Всероссийского Конгресса по Артериальной Гипертонии – Москва. 19–21 марта 2014, с. 44.
 70. Рипп Т.М., Пекарский С.Е., Мордовин В.Ф., Рябова Т.Р., Злобина М.В., Ситкова Е.С., Винайкина У.А., Карпов Р.С. Радиочастотная денервация почек при резистентной гипертонии, аспекты безопасности и эффективности. // Материалы X Ежегодного Всероссийского Конгресса по Артериальной Гипертонии. – Москва: 19–21 марта 2014. — С. 64.
 71. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Е.Г., Баев А.Е., Ситкова Е.С., Винайкина У.А., Попов С.В., Карпов Р.С. Динамика мониторингирования АД при самоконтроле и цереброваскулярный резерв после эндоваскулярной денервации почек. // Материалы Российского национального конгресса кардиологов: «Инновации и прогресс в кардиологии». – Казань: 2014. — С. 399–400.
 72. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рябова Т.Р., Баев А.Е., Ситкова Е.А., Семке Г.В., Фальковская А.Ю., Попов С.В. Поиск предикторов эффективности и кардиопротективные возможности симпатической денервации. // Материалы Российского национального конгресса кардиологов: «Инновации и прогресс в кардиологии». – Казань: 2014. — С. 400–401.
 73. Реброва Н.В., Анисимова Е.А., Саркисова О.Л., Мордовин В.Ф., Карпов Р.С., Рипп Т.М., Трифонова Т.Г., Хрулева Т.Г., Богомолова И.И. Сравнение цереброваскулярной реактивности у больных ревматоидным артритом с артериальной гипертензией и нормальным артериальным давлением. //

- Материалы Российского национального конгресса кардиологов: «Инновации и прогресс в кардиологии». – Казань: 2014. – С. 399–400.
74. Реброва Н.В., Анисимова Е.А., Мордовин В.Ф., Карпов Р.С., Рипп Т.М., Саркисова О.Л., Хрулева Т.Г., Богомолова И.И. Влияние амлодипина на цереброваскулярную реактивность у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом. // Материалы XVIII Всероссийской научно–практической конференции «Многопрофильная больница: интеграция специальностей». – Ленинск–Кузнецкий: 2014. – С. 255–256.
 75. Мордовин В.Ф., Семке Г.В., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Ситкова К.С. Повышение эффективности лечения больных с артериальной. Гипертонией. Итоги и перспективы. // Материалы отчетной научной сессии «Актуальные проблемы кардиологии». – Томск: 13–14 марта 2014. – С. 98.
 76. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рябова Т.Р., Семке Г.В., Ситкова Е.С., Злобина М.В., Баев А.Е., Попов С.В. Симпатическая денервация почечных артерий для лечения резистентной гипертонии, состояние структуры и функции сердца. // Материалы отчетной научной сессии «Актуальные проблемы кардиологии». – Томск: 13–14 марта 2014. – С. 132.
 77. Ситкова Е.С., Пекарский С.Е., Рипп Т.М. Личикаки В.А., Баев А.Е., Мордовин В.Ф., Курлов И.О., Крылов А.Л., Попов С.В. Особенности вариабельности ритма сердца и эффективности ренальной денервации у больных с резистентной артериальной гипертонией. // «Инновационные подходы к эффективному контролю артериальных гипертоний»: Материалы межрегиональной научно–практической конференции с международным участием. – Томск: 2014. – С. 88–89.
 78. Реброва Т.Ю., Рипп Т.М., Афанасьев С.А., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Цымбалюк Е.В., Баев С.В., Ситкова Е.С. Динамика изменения бета–адренореактивности организма у пациентов с резистентной артериальной гипертонией после денервации почек. // «Инновационные подходы к эффективному контролю артериальных гипертоний»: Материалы

- межрегиональной научно–практической конференции с международным участием. – Томск: 2014. – С. 83.
79. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рябова Т.Р., Баев А.Е., Семке Г.В., Ситкова Е.С., Фальковская А.Ю., Попов С.В. Протективные возможности симпатической денервации почек и поиск предикторов эффективного эндоваскулярного вмешательства. // «Инновационные подходы к эффективному контролю артериальных гипертензий»: Материалы межрегиональной научно–практической конференции с международным участием. – Томск: 2014. – С. 86.
 80. Рипп Т. М., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Семке Г. В., Рябова Т. Р., Злобина М. В., Баев А. Е., Ситкова Е. С., Карпов Р. С. Симпатическая денервация почек, аспекты клинической безопасности у пациентов с резистентной гипертензией. // Материалы форума: III Международный форум кардиологов и терапевтов. – Ж. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 23-24.03. 2014. – № 13. – С. 99.
 81. Ситкова Е.С., Мочула О.В., Баев А.Е., Крылов А.Л., Пекарский С.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Усов В.Ю. Изучение кардиопротективной эффективности ренальной денервации: магнитно–резонансная томография сердца или эхокардиография. // Сборник тезисов: XI Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия: от теории к практике». – Кемерово: 18–20 марта 2015. – С. 31.
 82. Реброва Н.В., Анисимова Е.А., Рипп Т.М., Саркисова О.Л., Трифонова Т.Г., Мордовин В.Ф., Богомолова И.И., Карпов Р.С. Оценка влияния валсартана на показатели суточного мониторирования артериального давления и цереброваскулярного резерва у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом. // Сборник тезисов: XI Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия: от теории к практике». – Кемерово: 18–20 марта 2015. – С. 55.
 83. Рипп Т.М., Рипп Е.Г., Мордовин В.Ф., Семке Г.В., Пекарский С.Е., Ситкова Е.А. Рябова Т.Р., Фальковская А.Ю. Резистентная гипертензия:

- органопротекция и предикторы эффективности ренальной денервации. // Сборник тезисов: XI Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия: от теории к практике». – Кемерово: 18–20 марта 2015. – С. 7.
84. Пекарский С., Баев А., Мордовин В., Рипп Т., Семке Г., Фальковская А., Ситкова Е., Личикаки В., Зюбанова И. В. Эндоваскулярная ренальная денервация: анатомическая неадекватность существующего подхода и его эффективная модификация. // Сборник тезисов: III Международный Конгресс «Артериальная гипертензия — от Короткова до наших дней». — Санкт–Петербург: 21–23 мая 2015. — С. 135.
 85. Рипп Т. М., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Рипп Е. Г., Ситкова Е. С., Винайкина У. А., Попов С. В., Карпов Р. С. Церебропротекция и предикторы эффективности лечения резистентной гипертензии. // Сборник тезисов: III Международный Конгресс «Артериальная гипертензия — от Короткова до наших дней». — Санкт–Петербург: 21–23 мая 2015. — С. 154.
 86. Рипп Т. М., Мордовин В. Ф., Рипп Е. Г., Пекарский С. Е., Семке Г. В., Ситкова Е. С., Винайкина У. А., Карпов Р. С. Мозговой кровоток и его регуляция у пациентов с резистентной гипертензией. // Сборник тезисов: III Международный Конгресс «Артериальная гипертензия — от Короткова до наших дней». — Санкт–Петербург: 21–23 мая 2015. — С. 155.
 87. Реброва Н.В., Анисимова Е.А., Мордовин В.Ф., Карпов Р.С., Рипп Т.М., Саркисова О.Л., Трифонова Т.Г., Богомолова И.И. Оценка влияния валсартана на показатели суточного мониторирования артериального давления и цереброваскулярного резерва у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом. // Сборник тезисов: VI международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук» совместно с X Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXII ежегодной научно–практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». — Тюмень: 20–22 мая 2015. — С. 133.
 88. Реброва Н.В., Анисимова Е.А., Саркисова О.Л., Мордовин В.Ф., Карпов Р.С., Рипп Т.М., Богомолова И.И. Состояние цереброваскулярной реактивности и

- функции сосудистого эндотелия у больных ревматоидным артритом с артериальной гипертонией и нормальным АД. // Материалы форума: IV Международный форум кардиологов и терапевтов. — Ж. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2015. — № 14. — С. 183.
89. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Е.Г., Семке Г.В., Фальковская А.Ю., Винайкина У.А., Попов С.В. Прогностическое значение параметров самоконтроля АД после денервации почек в лечении резистентной гипертонии. // Материалы форума: IV Международный форум кардиологов и терапевтов. — Ж. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2015. — № 14. — С. 186.
90. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Рипп Е.Г., Пекарский С.Е., Семке Г.В., Ситкова Е.С., Винайкина У.А., Карпов Р.С. Цереброваскулярный резерв у пациентов с резистентной гипертонией. // Материалы форума: IV Международный форум кардиологов и терапевтов. — Ж. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2015. — № 14. — С. 186.
91. Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Ситкова Е.С., Личикаки В.А., Цымбалюк Е.В., Зюбанова И.В. Использование современных медицинских технологий для диагностики и лечения больных артериальной гипертонией. // Материалы: VI Съезд кардиологов Сибирского федерального округа «Трансляционная кардиология — путь к прогрессу!». — Томск: 2015. — С. 92.
92. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Рипп Е.Г., Пекарский С.Е., Семке Г.В., Ситкова Е.С., Винайкина У.А., Попов С.В., Карпов Р.С. Нарушения ауторегуляции мозгового кровотока у пациентов с резистентной гипертонией. // Материалы: VI Съезд кардиологов Сибирского федерального округа «Трансляционная кардиология — путь к прогрессу!». — Томск: 2015. — С. 119.
93. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Е.Г., Ситкова Е.С., Винайкина У.А., Попов С.В., Карпов Р.С. Церебропротекция и предикторы эффективности лечения резистентной гипертонии. // Материалы: VI Съезд

- кардиологов Сибирского федерального округа «Трансляционная кардиология — путь к прогрессу!». — Томск: 2015. — С. 120.
94. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Семке Г.В., Усов В.Ю., Рипп Е.Г., Реброва Н.В., Пекарский С.Е., Фальковская А.Ю., Попов С.В., Карпов Р.С. Ультразвуковые технологии оценки нарушений артериальной реактивности у пациентов с гипертонией, взгляд клинициста. // Ж. Ультразвуковая и функциональная диагностика.— 2016. — 2. — С. 111.
 95. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Баев А.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Личикаки В.А., Зюбанова И.В., Гусакова А.М. Новые технологии в лечении резистентной артериальной гипертонии, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа. Материалы республиканской научно–практической конференции с международным участием «Проблемы кардиологии: От первичной профилактики до высоких технологий» // Кардиология Узбекистана. — № 1–2 — 2016 (39–40). — С.215.
 96. Рипп Т. М., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Семке Г. В., Рябова Т. Р., Злобина М. В., Баев А. Е., Ситкова Е. С., Карпов Р. С. Симпатическая денервация почек, аспекты клинической безопасности у пациентов с резистентной гипертонией. // Материалы V Международного форума кардиологов и терапевтов— Москва. — 2016. — 29–31 марта. — С. 99.
 97. Мордовин В. Ф., Пекарский С.Е., Баев А.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А., Зюбанова И.В., Кузьмичкина М.А. Устойчивый эффект ренальной денервации через 2 года после вмешательства // XII ежегодный Всероссийский конгресс по артериальной гипертонии – Март 23–25, 2016 – Москва, Россия. // Сборник тезисов XII ежегодного Всероссийского конгресса по артериальной гипертонии. – Москва, Россия. – 2016. – Март 23–25. С. 60.
 98. Пекарский С. Е., Баев А.Е., Мордовин В. Ф., Семке Г.В., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Ситкова Е. С., Личикаки В.А., Зюбанова И.В. Эндоваскулярная денервация сегментарных ветвей почечной артерии для лечения резистентной аг – рандомизированное контролируемое исследование

- эффективности и безопасности в сравнении с существующим методом симпатической денервации почек. // Сборник тезисов XII ежегодного Всероссийского конгресса по артериальной гипертензии. – Москва, Россия. – 2016. – Март 23–25. С. 62.
99. Семке Г. В., Мордовин В.Ф., Пекарский С. Е., Рипп Т.М., Фальковская А. Ю., Ситкова Е. С., Усов В.Ю Церебропротективная эффективность эндоваскулярной радиочастотной денервации почек у пациентов резистентной эссенциальной артериальной гипертензией. // Сборник тезисов XII ежегодного Всероссийского конгресса по артериальной гипертензии. – Москва, Россия. – 2016. – Март 23–25. С. 61.
100. Реброва Н. В., Анисимова Е. А., Рипп Т. М., Мордовин В. Ф., Карпов Р. С., Саркисова О. Л., Богомоллова И. И. Влияние валсартана на цереброваскулярную реактивность у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом. // Сборник тезисов XII ежегодного Всероссийского конгресса по артериальной гипертензии. – Москва, Россия. – 2016. – Март 23–25. С. 15.
101. Личикаки В. А., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Баев А. Е., Семке Г. В., Фальковская А. Ю., Рябова Т. Р., Ситкова Е. С. Влияние ренальной денервации на уровень артериального давления и выраженность гипертрофии левого желудочка у больных с резистентной гипертензией. // Сборник тезисов XII ежегодного Всероссийского конгресса по артериальной гипертензии. – Москва, Россия. – 2016. – Март 23–25. С. 19.
102. Зюбанова И. В., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Фальковская А. Ю., Рипп Т. М., Личикаки В. А., Баев А. Е., Гусакова А. М. Влияние эндоваскулярного лечения резистентной к фармакотерапии артериальной гипертензии на динамику маркеров сосудистого фиброза. // Сборник тезисов XII ежегодного Всероссийского конгресса по артериальной гипертензии. – Москва, Россия. – 2016. – Март 23–25. С. 22.
103. Рипп Т. М., Мордовин В.Ф., Семке Г.В., Карпов Р.С., Попов С.В., Рипп Е.Г. Новые технологии оценки нарушений резерва мозгового кровотока у

- пациентов с артериальной гипертонией. // Сборник тезисов XII ежегодного Всероссийского конгресса по артериальной гипертонии. – Москва, Россия. – 2016. – Март 23–25. С. 36.
104. Рипп Т. М., Мордовин В.Ф., Семке Г.В., Пекарский С. Е., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Карпов Р.С. Органопротективные эффекты эндоваскулярного лечения тяжелой гипертензии и поиск предикторов его эффективности. // Сборник тезисов XII ежегодного Всероссийского конгресса по артериальной гипертонии. – Москва, Россия. – 2016. – Март 23–25. С. 37.
105. Семке Г.В., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю. Влияние неосложненных гипертонических кризов на развитие структурных изменений головного мозга у больных артериальной гипертензией. // Материалы V международного форума кардиологов и терапевтов. 29 – 31 марта 2016 г. – г. Москва. – С. 175.
106. Семке Г.В., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Ситкова Е. С. Резистентная артериальная гипертония – фактор риска латентных структурных изменений головного мозга. // Материалы V международного форума кардиологов и терапевтов. 29 – 31 марта 2016 г. – г. Москва. – С. 174.
107. Личикаки В.А., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Семке Г.В., Баев А.Е. Динамика суточных профилей артериального давления под влиянием ренальной денервации у больных с резистентной гипертензией. // Материалы V международного форума кардиологов и терапевтов. 29 – 31 марта 2016 г. – г. Москва. – С. 115.
108. Реброва Н.В., Анисимова Е.А., Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Карпов Р.С., Саркисова О.Л., Богомолова И.И. Динамика показателей цереброваскулярной реактивности и артериальной жесткости на фоне терапии валсартаном у больных артериальной гипертонией в сочетании с ревматоидным артритом. // Материалы V международного форума кардиологов и терапевтов. 29 – 31 марта 2016 г. – г. Москва. – С. 158.

109. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Семке Г.В. Нарушение сосудистой реактивности у пациентов с гипертонией в сочетании с синдромом обструктивного апноэ/гипопное. // Материалы V международного форума кардиологов и терапевтов. 29 – 31 марта 2016 г. – г. Москва. – С. 160.
110. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Семке Г.В., Усов В.Ю., Рипп Е.Г., Попов С.В., Карпов Р.С. Новые технологии оценки и классификация нарушений артериальной реактивности у пациентов с гипертонией. // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. 22-24 сентября 2016 г. – г. Екатеринбург. – С. 226-227.
111. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Семке Г.В., Пекарский С.Е, Фальковская А.Ю., Личикаки В.А., Зюбанова И.В., Ситкова Е.С., Попов С.В. Органопротективные эффекты инвазивного лечения резистентной артериальной гипертензии. // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. 22-24 сентября 2016 г. – г. Екатеринбург. – С. 182.

Публикации на английском языке

1. T.M. Ripp, V.F. Mordovin, S.E. Pekarski, G.V. Semke. Comparison of effects between indapamide and enalapril on flow—induced vasodilatation in brachial artery to hypertensive patients. // 10th International Congress on Cardiovascular Pharmacotherapy. March 27—30, — Kyoto, Japan, 2001; — Abstract 19. — P.230.
2. T.Ripp, S. Pekarski, V. Mordovin. Attenuation of circadian blood pressure rhythm is independent determinant of development of atherosclerosis in hypertension. // 73 EAS Congress. — Salzburg, Austria: July 7—10, 2002. — № 707CO488.
3. G. Semke, V. Mordovin, S. Pekarski, T. Ripp, N. Afanaseva, M. Kolodina. Association of brain structural changes revealed by MRI with left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive patients. // 13th Meeting ESH. — Italy, Milan: Journal of Hypertension. — 2003. — Vol. 21(Suppl 4). — P. 18.
4. T. Ripp, V. Mordovin, S. Pekarski. Impairment of endothelial function is associated with attenuation of circadian blood pressure rhythm in essential hypertension. . //

- 13th Meeting ESH. — Italy, Milan: Journal of Hypertension. — 2003. — Vol. 21(Suppl 4). — P. 236.
5. T.Ripp, V. Mordovin, G.Semke, S.Pekarski, N.Afanaseva, A.Angelova, R.Karpov Relationship between wall thickness changes of vascular and derangements of blood pressure 24—hour profile. // 14 Meeting ESH. — Paris, France: Journal of Hypertension. — 2004. — Vol. 22(Suppl 2). — P. 170.
 6. T.Ripp, V. Mordovin, S.Pekarski, M. Kolodina, R.Karpov Attenuation of circadian blood pressure rhythm and changes of vascular and heart structure, endothelial function. // 14 Meeting ESH. — Paris, France: Journal of Hypertension. — 2004. — Vol. 22(Suppl 2). — P. 156.
 7. S.Pekarsky, G.Semke, V.Mordovin, N.Afanaseva, T.Ripp, Practical significance of ambulatory and office blood pressure for stratification of cardiovascular risk in hypertensive patients. // 14 Meeting ESH. — Paris, France: Journal of Hypertension. — 2004. — Vol. 22(Suppl 2). — P. 100.
 8. G.Semke, V.Mordovin, N.Afanaseva, T.Ripp, S.Pekarsky. The association of development of cerebral structural damages and LV hypertrophy in essential hypertensive patients over a period of 5 years. // 14 Meeting ESH. — Paris, France: Journal of Hypertension. — 2004. — Vol. 22(Suppl 2). — P. 105.
 9. T.Ripp, V. Mordovin, G. Semke, S.Pekarski, M. Kolodina, R.Karpov. Hypotension effect of Arifon—retard 1/5/mg among patients with endothelial dysfunction. // 15-th Meeting ESH. Milan, Italy: 2005. — Journal of Hypertension. — Vol. 23(Suppl 2). — P. 68. P1.158.
 10. S. E.Pekarski, V.F. Mordovin, M.V. Kolodina, G. Semke, T.Ripp, S.V.Triss. Recognition of individual nighttime directly from ABPM data as a basis for accurate automatic analysis. // 15-th Meeting ESH. Milan, Italy: 2005. — Journal of Hypertension. — Vol. 23(Suppl 2). — P. 26, P1.6.
 11. M. Kolodina, V. Mordovin, G. Semke, S. Pekarski, T.Ripp, N.Afanaseva, P. Lukyanenok, I. Efimova Relationship between impairment of cerebral blood perfusion and structural changes of the brain at baseline and in course of the treatment with indapamide or enalapril in hypertensive patients. // 15-th Meeting

- ESH. Milan, Italy: 2005. — Journal of Hypertension. — Vol. 23(Suppl 2). — P. 125, P1.374.
12. G. Semke, V. Mordovin, S. Pekarski, N.Afanaseva, M. Kolodina, T.Ripp Relationship between parameters of 24—h blood pressure and structural changes of the brain in hypertensive patients. // 15-th Meeting ESH. Milan, Italy: 2005. — Journal of Hypertension. — Vol. 23(Suppl 2). — P. 126, P1.376.
 13. Astanina, T. Ripp, I. Vorozhtsova, I. Efimova Cerebrovascular and cerebral perfusion reserves in patients with essential hypertension. // 15-th Meeting ESH. Milan, Italy: 2005. — Journal of Hypertension. — Vol. 23(Suppl 2). — P. 126, P1.378.
 14. T.Ripp, V. Mordovin, M. Soldatenko, R.Karpov The relationship between endothelium—dependent vasodilatation and hypertrophy wall of vassels. // 15-th Meeting ESH. Milan, Italy: 2005. — Journal of Hypertension. — Vol. 23(Suppl 2). — P. 177, P2.104.
 15. N.Afanaseva, V. Mordovin, G. Semke, S. Pekarski, T. Ripp, M. Kolodina. Parameters 24—hours ambulatory blood pressure monitorings as predictors of five years dynamics of leukoaraiosis. // 15-th Meeting ESH. Milan, Italy: 2005. — Journal of Hypertension. — Vol. 23(Suppl 2). — P. 284, P3.27.
 16. T. Ripp , V. Mordovin, R. Karpov. Significance parameters of BP monitoring for intima—media thickness of arteries in hypertensive patients. // 16-th Meeting ESH. — Madrid, Spain: Journal of Hypertension. — 2006. — Vol. 24(Suppl 4). — P. 267, P 14.425.
 17. T. Ripp , V. Mordovin, S.Pekarsky, S.Triss, R. Karpov. Prognostic significance parameters of bp monitoring for progression left ventricle in hypertensive patients. // 16-th Meeting ESH. — Madrid, Spain: Journal of Hypertension. — 2006. — Vol. 24(Suppl 4). — P. 267, P 14.425.
 18. N.L.Afanaseva, , V.F. Mordovin, G.V.Semke, S.Pekarsky, T. M. Ripp. Influence of abnormal nocturnal blood pressure dipping on five years” dynamics of structural attributes of hypertensive encephalopathy. // 16-th Meeting ESH. — Madrid, Spain: Journal of Hypertension. — 2006. — Vol. 24(Suppl 4). — P. 138, P 8.486.

19. T. Ripp , V. Mordovin, R. Karpov. Significance parameters of bp monitoring for intima—media thickened of arteries in hypertensive patients. // 16-th Meeting ESH. — Madrid, Spain: Journal of Hypertension. — 2006. — Vol. 24(Suppl 4). — P. 14.425, S 267.
20. T. Ripp , V. Mordovin, S.Pekarsky, S.Triss, R. Karpov. Prognostic significance parameters of bp monitoring for progression left ventricle in hypertensive patients. // 16-th Meeting ESH. — Madrid, Spain: Journal of Hypertension. — 2006. — Vol. 24(Suppl 4). — P. 14.425, S 267.
21. T Ripp, V. Mordovin, R. Karpov. Prognostic significance parameters of blood pressure monitoring for progression left ventricle and intimae—media thickness in hypertensive patients. // 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. — Fukuoka, Japan: Oct. 15—19, 2006. — Abstacts book. — P. 208—209.
22. T.Ripp, V.Mordovin, R.Karpov. Prognostic significance parameters of BP monitoring for change of geometry left ventricle in hypertensive patients. // Abstract book: 17-th Meeting European Society of Hypertension. — Milan, Italy: 06/2007. — P. 29.
23. T. Ripp V. Ryabov, R. Karpov. Significance changes endothelial dysfunction after enhanced external contrpulsation treatment in hypertensive patients with stabile angina. // Abstract book: 17-th Meeting European Society of Hypertension. — Milan, Italy: 06/2007. — P. 59.
24. T.Ripp, V.Ryabov, T.Suslova Positive changes of endothelial function after enhanced external contrpulsation treatment in patients with hypertension and angina. // Materials 18th European and International Meeting of Hypertension. — Berlin: 06/2008 Abstact book. — 2008. — Vol. 26(Suppl 1) PS 10/tue/14. — P. 157.
25. T. Ripp, V. Mordovin. Endothelial dysfunction and oxygen—induced cerebrovascular reserve of hypertensive patients. // Materials of European and International Meeting of Hypertension. — Berlin: 06/2008 Abstact book. — 2008. — Vol. 26(Suppl 1). PS 21/mon/10. — P. 305.

26. T. Ripp, V. Mordovin. Hypercapnia—induced cerebrovascular reserve of hypertensive patients. // *Journal of Hypertension*. — 2009. — Vol 27 (suppl 4). — P. 79.
27. T. Ripp, V. Mordovin. Vascular reactivity of brain in hypertensive patients after inhalation 100% oxygen. // *Journal of Hypertension*. — 2009. — Vol 27 (suppl 4). — P. 80.
28. T. Ripp, S. Afanas'ev, D. Kondratieva, B. Kozlov, T. Suslova. Predicted role of the endothelial function and tonus of radial artery by CABG in hypertensive patients. // *Journal of Hypertension*. — 2009. — Vol 27 (suppl 4). — P. 95
29. T. Ripp, D. Kondratieva, S. Afanas'ev, B. Kozlov, T. Suslova. Endothelial function and tonus of radial artery in patients by CABG. // *Abstract Book: the 8th International Congress on Coronary Artery Disease*. — Prague: October 11—14, 2009. — P. 342.
30. T. Ripp, V. Mordovin. Change of vascular reactivity of brain in hypertensive patients after treatment of eprosartan. // *Abstract book: 20th European Meeting on Hypertension*. — Oslo: June 18—21, 2010. — P. 118
31. E. Ripp, T. Ripp, V. Mordovin. Hypercapnia—induced cerebrovascular reserve of young hypertensive patients. // *Abstract book: 20th European Meeting on Hypertension*. — Oslo: June 18—21, 2010. — P. 118
32. T. Ripp, V. Mordovin, E. Ripp. Eprosartan improves cerebrovascular reserve of hypertensive patients. // *Abstract book: 20th European Meeting on Hypertension*. — Oslo: June 18—21, 2010. — P. 118.
33. T. Ripp, S. Zapodovnikov, V. Mordovin. The comparison arterial stiffness and cerebrovascular reactivity in hypertensive patients with and without obstructive sleep apnea. // *Journal of Hypertension*. — 2011. — Vol 29. — P. 225.
34. T. Ripp, V. Mordovin, S. Zapodovnikov. Vascular reactivity of brain in hypertensive patients with obstructive sleep apnea by hyperoxia. // *Journal of Hypertension*. — 2011. — Vol 29. — P. 504.

35. S. Pekarskiy, V. Mordovin, G. Semke, T. Ripp. A method to improve efficacy of ABPM in evaluation of hypertension. // Journal of Hypertension. — 2011. — Vol 29. — P. 309.
36. T. Ripp, V. Mordovin, E. Ripp. New portable device and coefficient for ultrasound diagnosis of cerebrovascular reactivity. // Eur Journal Echocardiography. — Abstracts Supplement. 2011. — ii17. — P. 267.
37. T. Ripp, S. Pekarskiy, V. Mordovin, S. Nazarenko, N. Afanasyeva, S. Popov. Kidney blood flow after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. // 22nd European Meeting on Hypertension and cardiovascular protection. — London: Journal of Hypertension. — 2012. — Vol 30.— P. 120.
38. Ripp T., Mordovin V., Ripp E. Change in arterial autoregulation of brain and cognitive function at patients with hypertension, correction of eprosartan. // 22nd European Meeting on Hypertension and cardiovascular protection. — London: Journal of Hypertension. — 2012. — Vol 30. — P. 520.
39. Koshelskaya O., Zhuravleva O., Ripp T. Effect of target blood pressure achieved during combined antihypertensive therapy on intrarenal vascular resistance in hypertensive patients. // 22nd European Meeting on Hypertension and cardiovascular protection. London: — Journal of Hypertension. — 2012. — Vol 30.— P. 473.
40. T. Ripp, S. Pekarskiy, V. Mordovin, S. Vintizenko, S. Nasarenko. Transcatheter renal denervation for the treatment of resistant hypertension — first results. // 22nd European Meeting on Hypertension and cardiovascular protection. — London: Journal of Hypertension. — 2012. — Vol 30.— P. 605.
41. S. Pekarskiy, S. Vintizenko, V. Varvarenko, V. Mordovin, T. Ripp, N. Afanasyeva, A. Krylov, S. Popov. Transcatheter renal denervation: a single—institution experience. // 22nd European Meeting on Hypertension and cardiovascular protection. — London: Journal of Hypertension. — 2012. — Vol 30.— P. 122.
42. S. Pekarskiy, V. Mordovin, V. Varvarenko, S. Vintizenko, T. Ripp, S. Triss, G. Semke, V. Lichikaki, A. Krylov, S. Popov. Transcatheter renal denervation in resistant hypertension: effective repeated intervention in non—responders after 12

- months. // 22nd European Meeting on Hypertension and cardiovascular protection. — London: Journal of Hypertension. — 2012. — Vol 30.— P. 151.
43. S. Pekarskiy, V. Mordovin, V. Varvarenko, S. Vintizenko, T. Ripp, S. Triss, V. Lichikaki, G. Semke, A. Krylov, S. Popov. Single—institution study of transcatheter renal denervation for treatment of resistant hypertension: an update on the safety and efficacy. // 22nd European Meeting on Hypertension and cardiovascular protection. — London: Journal of Hypertension. — 2012. — Vol 30. — P. 305.
 44. S. Pekarskiy, S. Vintisenko, V. Varvarenko, V. Mordovin, T. Ripp, N. Afanaseva, A. Krylov, S. Popov. Significant reduction of ambulatory blood pressure and its variability after transcatheter renal denervation. // 22nd European Meeting on Hypertension and cardiovascular protection. — London: Journal of Hypertension. — 2012. — Vol 30.— P. 442.
 45. T. Ripp, S. Pekarskiy, V. Mordovin, S. Vintizenko, T. Ryabova, S. Popov. Transcatheter renal denervation for the treatment of resistant hypertension — first results. // Сборник: Тезисы докладов III Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с VII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XIX ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». — Тюмень: 2012. — С. 6.
 46. T. Ripp, V. Mordovin, E.Ripp. Ultrasound diagnosis of cerebrovascular reactivity 3 new portable device and coefficient. // Сборник: Тезисы докладов III Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с VII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XIX ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». — Тюмень: — 2012. — С. 5.
 47. Pekarskiy S., Varvarenko V., Vintizenko S., Ripp T., Semke G., Mordovin V., Krylov A., Popov S. Radiofrequency renal denervation for resistant hypertension: single institution efficacy and safety study. // J. EuroIntervention. — 2012.—Vol 8, Supplement N.

48. T. Ripp, S. Pekarskiy, V. Mordovin, S. Vintizenko, T. Ryabova, S. Popov. R.Karpov Transcatheter renal denervation in resistant hypertension for the treatment of resistant hypertension — first results. // Abstracts ESH—satellite symposium “Resistant hypertension”. — St.Peterburg: 2012. P. 4.
49. Pekarskiy S., Mordovin V., Varvarenko V., Vintizenko V., Ripp T., Semke G., Afanaseva N. Lichikaki V., Popov S. A single—center study of the safety and efficacy of transcatheter renal denervation. // Abstracts ESH—satellite symposium “Resistant hypertension”. — St.Peterburg: 2012. P. 20.
50. Pekarskiy S., Mordovin F., Varvarenko V., Vintizenko V., Ripp T., Semke G., Afanaseva N., Lichikaki V., Popov S. Repeated transcatheter renal denervation in non—responders. // Abstracts ESH—satellite symposium “Resistant hypertension”. — St.Peterburg: 2012. P. 21.
51. T. Ripp, S. Pekarskiy, V. Mordovin, T. Ryabova, M. Zlobina, Krylov A, S. Popov. R.Karpov. Safety and efficacy of transcatheter renal denervation for kidney blood flow in patients with resist. // Abstracts ESH—satellite symposium “Resistant hypertension”. — St.Peterburg: 2012. P. 39.
52. Ripp T., Mordovin V., Pekarskiy S., Semke G., Lichikaki V., Sitkova E., Krylov A., Ripp E., Popov S., Karpov R. Transformation of hyperoxia vascular reactivity of brain after transcatheter renal denervation. // IV Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук». — Тюмень: Abstract Book, 2013. — P. 10
53. Ripp T., Mordovin V., Pekarskiy S., Ripp E., S., Sitkova E., Lichikaki V., Krylov A., Popov S., Karpov R. Condition reactivity of brain vessels in patients with resistant Hypertension. // IV Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук». — Тюмень: Abstract Book, 2013. — P. 11.
54. Pekarskiy S., Mordovin V., A. Baev, V. Varvarenko, Suslova T., I.Kulagina, Semke G., Ripp T., Lichikaki V., Krylov A., Popov S. Blood pressure lowering after transcatheter renal denervation is directly proportional to the decrease in overall sympathetic activity ambulatory blood pressure in patients with resistant hypertension. // J. of Hypertension. — June 2013 — Volume 31, e—Suppl. A — P. — E. 479.

55. Pekarskiy S., Mordovin V., A. Baev, V. Varvarenko, S. Vintisenko, Semke G., Ripp T., Lichikaki V., Krylov A., Popov S. Effect of transcatheter renal denervation on ambulatory blood pressure in patients with resistant hypertension. // J. of Hypertension. — June 2013. — Volume 31, e—Suppl. A — P. — E. 335.
56. Ripp T., Mordovin V., Pekarskiy S., E.Ripp, Sitkova E., Lichikaki V., Popov S., Krylov A. Change of the hyperoxia vascular reactivity of brain in patients with resistant hypertension. // J. of Hypertension. — June 2013. — Volume 31, e—Suppl. A — P. — E. 335.
57. Ripp T., Mordovin V., Pekarskiy S., Semke G., Sitkova E., Lichikaki V., E.Ripp, Popov S. Change of vascular reactivity of brain after renal sympatethetic denervation in patients with resistant hypertension. // J. of Hypertension. — June 2013. — Volume 31, e—Suppl. A — P. — E. 478.
58. Pekarskiy S., Baev A., Mordovin V., Ripp T., Semke G., Lichikaki V., Sitkova E., Krylov A., Popov S., Karpov R.. Renal denervation by endocardial ablation system. // European Heart Journal. — 2013. — 34 (Abstract Supplement). — P. 674.
59. Pekarskiy S. Varvarenko V., Vintisenko S., Ripp T., Semke G., Mordovin V., Krylov A., Popov S. Radiofrequency renal denervation for resistant hypertension: single institution efficacy and safety study. // J. of EuroPSR and the EAPCI. — 2012. — V 8. — Suppl. N. — P. 443.
60. S. Pekarskiy, A. Baev, V. Mordovin, T. Ripp, G. Semke, E. Sitkova, V. Lichikaki, A. Krylov, S. Popov, R.Karpov Endocardial ablation system for renal denervation: less demand to anatomy of renal arteries. // J. of Hypertension. — Volume 32. — e—Supplement 1. — 2014. — E. 117.
61. T. Ripp, V. Mordovin, S. Pekarskiy, E. Ripp, A. Baev, U. Vinaykina, E. Sitkova, S. Popov. Dynamics of parameters home blood pressure and cerebral blood flow after renal sympathetic denervation. // J. of Hypertension. — Volume 32. — e—Supplement 1. — 2014. — E. 289.
62. V. Mordovin, A. Falkovskaya, S. Pekarskiy, A. Baev, G. Semke, T. Ripp, V. Lichikaki Effect of transcatheter renal denervation on office blood pressure in

- patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus. // J. of Hypertension. — Volume 32. — e-Supplement 1. — 2014. — E. 486.
63. S. Pekarskiy, A. Baev, V. Mordovin, T. Ripp, G. Semke, A. Falkovskaya, E. Sitkova, A. Krylov, S. Popov. Low efficacy of renal denervation in symplicity htn-3 may be explained by anatomically inadequate operative technique. // J. of Hypertension. — Volume 32. — e-Supplement 1. — 2014. — E. 510.
 64. T. Ripp, V. Mordovin, S. Pekarskiy, G. Semke, A. Baev, E. Sitkova, E. Ripp, S. Popov, R. Karpov. Arterial reactivity of brain in patients with resistant hypertension after renal sympathetic denervation. // J. of Hypertension. — Volume 32. — e-Supplement 1. — 2014. — E. 572.
 65. Semke G., Mordovin V., Pekarskiy S., Ripp T., Falkovskaya A., Sitkova E., Usov V. Resistant hypertension as a risk factor of structural changes in the brain. // J. of Hypertension. — 2015. — V.33. — e-Suppl. 1. — E. 361.
 66. Ripp T., Mordovin V., Pekarskiy S., Baev A., Sitkova E., Semke G., Vinaykina U., Falkovskaya A., Popov S. Cardioprotective efficacy and search predictors the effectiveness of renal sympathetic denervation for treatment-resistant hypertension. // J. of Hypertension. — 2015. — V.33. — e-Suppl. 1. — E. 361.
 67. Ripp T., Rebrova T., Mordovin V., Afanasev S., Pekarskiy S., Vinaykina U., Krilov A., Popov S. Home systolic blood pressure and adrenoreactivity are parameters for identification of responders to renal denervation. // J. of Hypertension. — 2015. — V.33. — e-Suppl. 1. — E. 361.
 68. Semke G., Mordovin V., Pekarskiy S., Ripp T., Falkovskaya A., Sitkova E. Usov U. Regress of pathological structural changes of a brain in resistant hypertensive patients after effective transcatheter renal denervation. // J. of Hypertension. — 2015. — V.33. — e-Suppl. 1. — E. 440.
 69. S. Pekarskiy, A. Baev, V. Mordovin, E. Sitkova, G. Semke, T. Ripp, A. Falkovskaya, A. Krylov. Failure of renal denervation in symplicity htn3 is a predictable result of anatomically inadequate operative technique and not the true limitations of the technology. // J. of Hypertension. — 2015. — V.33. — e-Suppl. 1. — E. 108.

70. Rebrova N., Anisimova E., Sarkisova O., Ripp T., Mordovin V., Karpov R., Bogomolova I. A comparison of cerebrovascular CO₂ reactivity in rheumatoid arthritis patients in combination with and without essential hypertension. // J. of Hypertension. — 2015. — V.33. — e-Suppl. 1. — E. 441.
71. Rebrova N., Anisimova E., Sarkisova O., Ripp T., Mordovin V., Karpov R., Bogomolova I. Cerebrovascular reactivity in rheumatoid arthritis patients in combination with and without essential hypertension in hyperoxia. // J. of Hypertension. — 2015. — V.33. — e-Suppl. 1. — E. 440.
72. Rebrova N., Bogomolova I., Ripp T., Mordovin V., Karpov R., Anisimova E., Sarkisova O. Effect of bisoprolol and its combination with indapamide on blood pressure and cerebrovascular reactivity in hypertensive patients with rheumatoid arthritis. // Тезисы докладов VII международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XI Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» Нижний Новгород, Тюмень 2016, С. 12.
73. Ripp T., Rebrova T., Mordovin V., Afanasev S., Pekarskiy S., Falkovskaya A., Lichikaki V., Popov S. Adrenoreactivity and systolic blood pressure are parameters for identification of responders to renal denervation. // Тезисы докладов VII международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XI Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» Нижний Новгород, Тюмень 2016, С. 13.
74. Ripp T., Ryabova T., Mordovin V., Pekarskiy S., Semke G., Falkovskaya A., Sitkova E., Lichikaki V., Popov S. Cardioprotective efficacy and search of the response predictors for renal sympathetic denervation. // Тезисы докладов VII международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XI Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» Нижний Новгород, Тюмень 2016, С. 13.

75. Ripp T., Mordobin V., Ripp E., Semke G., Falkovskaya A., Fedorova L., Popov S. The new technology and classification for the arteries reactivity in patients with hypertension. // J. of Hypertension. – September 2016. – Volume 34. – e40. – doi: 10.1097/01.hjh.0000499959.95760.a5
76. Ripp T., Rebrova T., Mordovin V., Afanasyev S., Pekarskiy S., Semke G., Falkovskaya A., Popov S. B-adrenoreactivity and home blood pressure are predictors for efficiency of renal denervation. // J. of Hypertension. – September 2016 – Volume 34 – e145. – doi: 10.1097/01.hjh.0000500277.56723.29
77. Ripp T., Mordovin V., Ripp E., Semke G., Pekarskiy S., Falkovskaya A., Lichikaki V., Popov S. Different types of hypercapnic brain arterial reactivity disorders in patients with hypertension. // J. of Hypertension. - September 2016 - Volume 34 – Issue – e224. – doi: 10.1097/01.hjh.0000491981.78900.2d
78. Ripp T., Mordovin V., Ripp E., Semke G., Pekarskiy S., Falkovskaya A., Lichikaki V., Popov, S. Sitkova E., Karpov R. Brain arterial reactivity disorders in patients with hypertension. // J. of Hypertension. – September 2016. – Volume 34. – e226. – doi: 10.1097/01.hjh.0000491987.09395.95
79. Ripp. T., Ripp, E., Mordovin V., Rebrova N., Semke G., Karpov R., Popov S. Classification of brain arterial reactivity disorders in patients with hypertension. // J. of Hypertension. – September 2016. – Volume 34. – e227. – doi: 10.1097/01.hjh.0000491990.11181.45
80. Ripp T., Mordovin V., Ripp E., Pekarskiy S., Semke G., Falkovskaya F., Popov S.. New effects of renal denervation of patients with resistant hypertension. // J. of Hypertension. – September 2016. – Volume 34. – e451. – doi: 10.1097/01.hjh.0000501185.56023.14
81. Semke G., Mordovin V., Pekarskiy S., Ripp T., Falkowskaya A., Sitkova E. The long-term cerebroprotective efficiency of renal denervation in resistant hypertensive patients. // J. of Hypertension. – September 2016. – Volume 34. – e497. – doi: 10.1097/01.hjh.0000501344.96270.d0

Патенты:**Приложение 5**

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 аблации 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.