

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»**

УДК: 616.12-008.331.1-07

№ госрегистрации: АААА-А17-117052310076-7

Уникальный номер научной темы: 0550-2017-0010



УТВЕРЖДАЮ
Директор Томского НИМЦ,
академик РАН
Е.Л. Чойнзонов

«29» января 2018 г.

**ОТЧЕТ
О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ**

**РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ НОВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И
ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И
ВЫСОКИМ РИСКОМ ОСЛОЖНЕНИЙ
(промежуточный)**

Директор НИИ кардиологии Томского НИМЦ,
д-р мед. наук, профессор, академик РАН

 С.В. Попов
«21» декабря 2017 г.

Руководитель темы, заведующий отделением
артериальных гипертоний НИИ кардиологии
Томского НИМЦ, д-р мед. наук, профессор

 В.Ф. Мордовин
«22» декабря 2017 г.

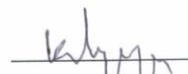
Ученый секретарь НИИ кардиологии
Томского НИМЦ, д-р мед. наук

 И.Ю. Ефимова
«22» декабря 2017 г.

Томск – 2018

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Руководитель темы, д-р мед.наук В.Ф. Мордовин (введение, заключение)

 (подпись)

19.12.17 (дата)

Д-р мед наук С.Е. Пекарский (основная часть)

 (подпись)

19.12.17 (дата)

Д-р мед наук Т.М. Рипп (основная часть)

 (подпись)

19.12.17 (дата)

Д-р мед наук Г.В. Семке (основная часть)

 (подпись)

19.12.17 (дата)

Канд. мед наук А.Ю. Фальковская (основная часть)

 (подпись)

19.12.17 (дата)

Канд. мед наук В.А. Личикаки (основная часть)

 (подпись)

19.12.17 (дата)

Д-р мед.наук В.Ю. Усов (основная часть)

 (подпись)

19.12.17 (дата)

Канд. мед наук Баев А.Е. (основная часть)

 (подпись)

19.12.17 (дата)

Нормконтролер Л.В. Понгольская

 (подпись)

19.12.17 (дата)

РЕФЕРАТ

Отчет 59 с., 10 табл., 7 рис., 52 источников.

РЕЗИСТЕНТНАЯ АГ, РАДИОЧАСТОТНАЯ АБЛАЦИЯ, АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ, ВАСКУЛЯРНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ, КРОВОТОК, ГОЛОВНОЙ МОЗГ, АУТОРЕГУЛЯЦИЯ АРТЕРИЙ

Целью настоящей научно-исследовательской работы являлась разработка и внедрение новых методов диагностики патологии органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией и новых медицинских технологий для повышения эффективности лечения гипертонии.

Объектом исследования были изменения АД, почечного кровотока, структурно-функционального состояния сосудов у пациентов с артериальной гипертонией в результате денервации сегментарных почечных артерий.

Выполнены клиничко-инструментальные и лабораторные исследования, зарегистрированные на сайте [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) с участием больных артериальной гипертензией.

В рамках НИР разрабатывается новая медицинская технология - создание способа эндоваскулярного лечения АГ методом дистальной ренальной денервации в сегментарных ветвях почечной артерии с помощью мульти-электродной баллонной системы Vessix Reduce, позволяющей выполнять аппликации радиочастотной энергии одновременно в 6 точках, равномерно распределенных по длине и периметру сосуда. В отличие от стандартной методики ренальной денервации, когда радиочастотное воздействие выполняется в стволе почечной артерии, разрабатываемый новый способ представляет собой воздействие в сегментарных ветвях почечной артерии, где нервные волокна максимально концентрируются вокруг почечных сосудов, что потенциально повышает эффективность и специфичность вмешательства. В процессе работы определяются возможности использования баллонов разного размера в зависимости от угла отхождения, кривизны и диаметра ветвей почечной артерии, разрабатываются методические приемы, максимизирующие электрофизиологическую эффективность аблационных воздействий и минимизирующие риски повреждения артерий, почек и других неблагоприятных последствий, оценивается клиническая эффективность и безопасность вмешательства. В результате НИР будет разработан новый способ эндоваскулярного лечения АГ методом денервации сегментарных почечных артерий с помощью мульти-электродной баллонной системы Vessix Reduce, не имеющим не только российских, но и зарубежных аналогов.

Разрабатываются оригинальные ультразвуковые методы диагностики ауторегуляторной состоятельности артерий у пациентов с АГ. С помощью устройства для дозированной подачи заданных концентраций газов, создаются условия гипероксии и щадящей гиперкапнии. Исследование по разработке новой медицинской технологии предлагает рациональный комплекс

ауторегуляции артериальной реактивности ГМ, который: 1) является оптимальным, информативным и легко вычисляемым; 2) комплекс отражает принципиальные моменты оценки ВР, а именно, параметры, которые характеризуют силу и скорость ауторегуляторной реакции; 3) комплекс будет не сложен для расчетов и применения в практическом здравоохранении.

Новая медицинская технология применима в кардиологии, терапии, неврологии, нейрохирургии для диагностики потенциальных предикторов мозговых катастроф, когнитивных расстройств и деменции, в результате чего возможно сокращение риска сердечно-сосудистых осложнений.

Ранняя диагностика и определение оптимальной тактики лечения функциональной несостоятельности ауторегуляции артериального кровотока (ААК) позволит уменьшить затраты государства на лечение и профилактику социально-значимых патологий: гипертонии, мозговой сосудистой недостаточности, деменции и оптимизировать профессиональный отбор персонала для работы в экстремальных условиях.

СОДЕРЖАНИЕ

Список исполнителей	2
Реферат	3
Содержание	5
Нормативные ссылки	6
Определения, обозначения, сокращения	7
Введение	8
Основная часть	12
Материал и методы	12
Результаты	14
Раздел 1. Способ эндоваскулярного лечения АГ методом дистальной ренальной денервации в сегментарных ветвях почечной артерии с помощью мульти-электродной баллонной системы Vessix Reduce.....	14
Заключение.....	25
Список использованных источников.....	26
Раздел 2. Способ оценки ауторегуляции артериального кровотока	28
Заключение.....	53
Список использованных источников.....	55
Публикации отделения АГ за 2017 год.....	57

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящем отчете о НИР использованы ссылки на следующие стандарты

1. ГОСТ 1.5 – 93 Государственная система стандартизации РФ. Общие требования к построению, изложению, оформлению стандартов
2. ГОСТ 2.105 – 95 Единая система конструкторской документации. Общие требования к текстовым документам
3. ГОСТ 2.111– 68 Единая система конструкторской документации. Нормоконтроль
4. ГОСТ 6.38 – 90 Унифицированные системы документации. Система организационно-распорядительной документации. Требования к оформлению документов
5. ГОСТ 7.1 – 84. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления
6. ГОСТ 7.9 – 95 (ИСО 214 – 76) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования
7. ГОСТ 7.12 – 93. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила
8. ГОСТ 7.54 – 88. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования
9. ГОСТ 7.32 – 2001
10. ГОСТ 8.417 – 81 Государственная система обеспечения единиц измерений. Единицы физических величин
11. ГОСТ 13.1.002 – 80 Репрография. Микрография. Документы для съёмки. Общие требования и нормы.
12. ГОСТ 15.011 – 82 Система разработки и постановки продукции на производство. Порядок проведения патентных исследований
13. ГОСТ 9327 – 60 Бумага и изделия из бумаги. Потребительские форматы

ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ, СОКРАЩЕНИЯ

АГ	- артериальная гипертония
ААК	- ауторегуляция артериального кровотока
АД	Артериальное давление
ВР	- васкулярная реактивность
ГМ	- головной мозг
ЗД	- здоровые добровольцы
ДАД	Диастолическое АД
ИМТ	- индекс массы тела
ЛСК	- линейная скорость кровотока
МК	- мозговой кровоток
РАГ	- резистентная артериальная гипертензия
СМА	- средняя мозговая артерия
РДН	Ренальная денервация
РИ	Резистивный индекс
рСКФ	Расчетная скорость клубочковой фильтрации
РЧ	Радиочастотный
САД	Систолическое АД
ССО	- сердечно-сосудистые осложнения
ТКДС	- транскраниальная доплероскопия
ЦВР	- цереброваскулярная реактивность
V_m	- mean velocity, средняя скорость кровотока
V_{ps}	- пиковая систолическая скорость кровотока
V_{ed}	- конечная диастолическая скорость кровотока
PI	- пульсационный индекс
RI	- индекс резистентности

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Артериальная гипертония (АГ) — важнейший фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркта миокарда (ИМ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности и цереброваскулярных осложнений - ишемического или геморрагического инсультов, транзиторных ишемических атак, которые составляют большую часть болезней системы кровообращения (Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. и соавт., 2014).

Важно отметить недостаточную эффективность существующих методов лечения болезней системы кровообращения вообще, и АГ, в частности. Даже в контролируемых клинических исследованиях медикаментозного лечения в 30% случаев не удается достичь целевых уровней АД. Так в исследовании ALLHAT, включавшем 33 000 пациентов с эссенциальной АГ после 5 лет подбора терапии, у 34% не были достигнуты целевые уровни АД. В исследовании CONVINCЕ число таких пациентов составило 33% пациентов. В исследовании VALUE в течение 30 месяцев подбора терапии целевой уровень АД не был достигнут у 40% пациентов. В обычной практике эффективность контроля АД с помощью фармакотерапии является еще более низкой. По данным национального исследования США NHANES доля неконтролируемой АГ в условиях реальной клинической практики превышает 47% (Hajjar I, Kotchen T.A., 2003), в России эффективность контроля АД в среднем составляет 24% (Оганов Р.Г. и соавт., 2011г). Соответственно, риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с резистентной гипертонией, таких как инсульт, инфаркт, когнитивных расстройств, сердечной и почечной недостаточности, сохраняется крайне высоким, определяя одно из ведущих мест сердечно-сосудистой смертности (Dudenbostel T. 2014). Результатом недостаточной эффективности медикаментозного лечения АГ является и нарастающий социально-экономический ущерб, наносимый АГ. По результатам исследования GBD2000 (Global Burden Disease 2000 Study) АГ являлась причиной смерти 7,6 миллионов человек и 92 миллионов лет инвалидности в 2000 году (Lawes CM et al, 2001). Ожидаемый ежегодный ущерб, обусловленный данным заболеванием, за следующие 20 лет увеличится не менее чем в 1,5 раза. Антигипертензивное лечение снижает риск развития ССО, но для предотвращения сосудистых катастроф головного мозга коррекция именно высоких значений АД (более 160/90 мм рт. ст.) имеет более значимые преимущества по сравнению с коронарными событиями. Такие выводы сделаны по данным метаанализа 108 плацебо-контролируемых исследований, суммарно у 958 000 человек, в анализ были включены все рандомизированные исследования (1966-2007 гг) по снижению АД с регистрацией событий ИБС и инсультов (Law M.R., Morris J.K., Wald N.J., 2009). Кроме того, в рандомизированных контролируемых исследованиях было убедительно доказано, что при контроле АД возможно снижение риска инсульта от 30 до 40% (Attwell D., Buchan A.M., Charpak S. et al., 2009).

В настоящее время во всем мире активно изучается эффективность и безопасность эндоваскулярной денервации почек, как метода немедикаментозной коррекции АГ.

К сожалению, после первого положительного опыта в ряде небольших клинических исследований, РДН не смогла доказать свою эффективность в крупном адекватно контролируемом клиническом испытании доказательного типа Symplicity HTN-3, закончившемся в 2014 г., и дальнейшее применение этого метода лечения было приостановлено. Последующие исследования позволили предложить ряд мер по повышению эффективности РДН, включая строгий контроль сопутствующей фармакотерапии, увеличение объема воздействия, сужение показаний и некоторые другие. Принципиальное решение данной проблемы было найдено в Томском НИИ кардиологи. В частности было установлено, что распределение РЧ воздействий в почечной артерии является анатомически неадекватным. Исходно метод РДН был разработан как равномерно распределенное воздействие в стволе почечной артерии (серия из 4-6 эндоваскулярных аблаций, выполняемых по спирали с помощью специального почечного абляционного катетера Symplicity Flex) в предположении, что все почечные нервы одинаково доступны на протяжении артерии. В реальности же, хирургические исследования показывают, что почечное нервное сплетение имеет треугольную форму с широким основанием у аорты и вершиной, сходящиеся к воротам почки, так что на протяжении большей части ствола почечной артерии почечные нервы идут на значительном расстоянии от него, и, таким образом, недоступны для эндоваскулярного воздействия. Оптимальное место для воздействия на такое сплетение - сегментарные ветви почечной артерии, где нервы максимально концентрируются вокруг почечных сосудов. В соответствии с этими данными в Томском НИИ кардиологи был разработан оригинальный метод дистальной ренальной денервации в сегментарных ветвях почечной артерии (для того же одно-электродного катетера Symplicity Flex, который использовался в исследовании Symplicity HTN-3), и была продемонстрирована значительно большая эффективность дистального вмешательства в сравнении с существующим методом РДН в общем стволе почечной артерии. Развитие технологий РДН привело к созданию технически более совершенных устройств для ренальной денервации, чем первоначальный катетер Symplicity Flex. Проблема заключается в том, что все современные устройства РДН разработаны без учета анатомии почечного сплетения и предназначены для использования в общем стволе почечной артерии. Соответственно, их применение в сегментарных артериях, имеющих значительные структурно-функциональные отличия и большую анатомическую сложность, требует предварительного изучения, модификации оперативной техники и специальных клинических испытаний.

В России ежегодно острые нарушения мозгового кровообращения развиваются в 2,5-3,5 случаях на 1000 жителей в год. Летальность к первому году от момента развития инсульта достигает 48-63%, а у 72-80% выживших после инсульта наблюдаются нарушения,

обуславливающие их инвалидизацию. По данным регистра инсульта НИИ неврологии РАМН синдром АГ был диагностирован у 80% больных от общего числа пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровотока. Актуальной проблемой в настоящий момент в развитых странах мира стала проблема защиты головного мозга и поиск путей эффективного предотвращения сосудистых расстройств и поражений мозга, его сохранность на фоне увеличения продолжительности жизни без изменения ее качества и ее главной составной части – психосоциальной адаптации.

В настоящее время во всем мире активно изучается эффективность и безопасность эндоваскулярной денервации почек, как метода немедикаментозной коррекции АГ. Однако в проводимых клинических исследованиях по эффективности и безопасности не изучались изменения головного мозга. Вместе с тем, изучение их динамики под воздействием немедикаментозных и современных лекарственных методов лечения АГ представляет интерес в связи с изменением баланса вегетативной нервной системы, уровня АД, а также с его возможным избыточным снижением после вмешательства при резистентной гипертензии. Известно, что резкое снижение АД у гипертоников приводит к дезадаптации тонуса церебральных сосудов в связи с имеющимся у них нарушением ауторегуляции и возможности развития ишемических изменений в головном мозге (Суслина З.А. и соавт., 2005).

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.

Установлено, что 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 [47, 48, 49, 50]. Очень важно 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 [78]. Однако до настоящего времени, не определены комплексные количественные параметры, характеризующие цереброваскулярную реактивность, которая

слагается из двух самостоятельных фаз: резерва и ауторегуляции мозгового кровотока. Вместе с тем, практически не исследовались процессы развития и прогрессирования расстройств ЦВР у больных с различными формами АГ, в частности - при резистентной АГ, а также не было выполнено работ, посвященных анализу коррекции ЦВР после применения традиционных и инновационных методов лечения АГ.

Цель исследования

Разработать и внедрить новые методы диагностики патологии органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией и новые медицинские технологии для повышения эффективности лечения гипертонии.

В отчетный период решались следующие задачи:

- Разработать оригинальный способ эндоваскулярной абляции почечных нервов в области сегментарных ветвях с использованием устройства Vessix, потенциально обеспечивающий значительно более эффективное лечение резистентной АГ по сравнению с существующими методами
- Разработать требования и технические характеристики для комплексной неинвазивной оценки цереброваскулярной реактивности с помощью физиологических нагрузочных тестов ингаляционной гипероксии и щадящей гиперкапнии.
- Определить рациональный комплекс параметров и количественные характеристики силы и скорости реакций; разработать методы, алгоритм и протокол оценки цереброваскулярной реактивности.
- Изучить транскраниальные доплерографические характеристики кровотока в артериях ГМ при проведении физиологических нагрузочных тестов, возрастные и гендерные особенности цереброваскулярного резерва и ауторегуляции артерий здоровых добровольцев и определить диапазоны нормальных значений; начать изучение ауторегуляции артериального кровотока у пациентов с артериальной гипертонией, в сочетании АГ с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна и у пациентов с резистентной АГ.
- Начать разрабатывать новую медицинскую технологию позволяющую диагностировать нарушение ауторегуляции артерий у пациентов с АГ, определить связи между нарушением ауторегуляции артерий и структурными изменениями головного мозга.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования:

Клиническая характеристика пациентов

Исследования выполняются у пациентов в возрасте 18-80 лет с АГ, отвечающим следующим критериям включения:

- Неэффективность медикаментозной терапии при использовании 3-х и более антигипертензивных препаратов на предшествующих этапах лечения.
- Необходимость проведения дополнительных диагностических исследований для верификации вторичных форм заболевания, определения характера поражения органов мишеней и стратификации сердечно-сосудистого риска.
- Письменное информированное согласие пациентов на участие в проводимом исследовании

Инструментальные методы:

- Суточное мониторирование АД, самоконтроль АД, офисный контроль АД.
- Суточное мониторирование ЭКГ с определением показателей временных и спектральных характеристик variability сердечного ритма.
- Магнитно-резонансная томография головного мозга, сердца и почек.
- Ультрасонографическая оценка исходного состояния и динамики коронарного и периферического кровотоков, церебрального васкулярного резерва головного мозга с функциональными тестовыми нагрузками.
- Ультразвуковые исследования с оценкой структурных и функциональных изменений сердца, периферических и центральных артерий и почек.
- Определение функции почек с помощью лабораторных тестов и динамической сцинтиграфии.
- Определение состояния коронарного кровотока, полостей сердца, почечных артерий у пациентов с АГ и признаками поражения сердца и почек по данным СРКТ и контрастированной рентгенангиографии по показаниям.
- Лабораторные методы:
- Определение в сыворотке крови водно-электролитного обмена эндотелиальных факторов констрикции и дилатации сосудов, медиаторов повреждения эндотелия, определение показателей адренореактивности и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, инсулинорезистентности, экскреции катехоламинов, специфичных металлопротеиназ.

Используемое оборудование:

РЧ генератор

АТАКР II (Medtronic, США) аблационные электроды, длинные интродьюсеры

Ansel Flexor 6F 55 см (RDC, MP) (Cook Medical, США)

Ангиограф

Simends Axion Artis

Аппараты суточного мониторинга АД

Амбулаторная система суточного мониторинга артериального давления в стандартной комплектации

Аппараты для самоконтроля АД

Амбулаторная система интеллектуального управления IntelliSense, с технологией скоростного измерения, накопления в памяти и телепередачи данных, манжетой Comfort Cuff, датчиком положения руки A.P.S., функцией расчета средних значений

Система суточного мониторинга ЭКГ

1) Mortara H12+ 12-Lead Digital Holter Recorder

2) Амбулаторная система комбинированного суточного мониторинга артериального давления, ЭКГ и физической активности Card(X)plora в стандартной комплектации

Системы рентгенологической и радионуклидной диагностики

Двухдетекторная томографическая гамма-камера Forte (Philips Medical Systems). для комплекса неинвазивных высокоинформативных радионуклидных исследований функционирования сердечно-сосудистой и выделительной систем организма 15

Системы рентгенологической и радионуклидной диагностики

Двухдетекторная томографическая гамма-камера Forte (Philips Medical Systems). для комплекса неинвазивных высокоинформативных радионуклидных исследований функционирования сердечно-сосудистой и выделительной систем организма 15

Гибридный однофотонный эмиссионный и рентгеновский компьютерный томограф Discovery NM/CT570C (GE Healthcare, USA) . для неинвазивного определения выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий и их функциональную значимость.

Устройство для синхронизации сбора скintiграфических данных с электрической активностью сердца «Cardiac Trigger Monitor Model 3000» (JVY Biomedical Systems, Inc.) для оценки функции сердца в различные фазы сердечного цикла.

МР томография органов-мишеней

«Magnetom Open» и Toshiba Vantage Titan 1,5T MRI System

Лабораторные комплексы для клинических, биохимических и радиоиммунных исследований

Комплексные анализаторы и реактивы: фотометрические, спектрофотометрические, иммуноферментные, радиоизотопные для определения сывороточных маркеров фиброза миокарда, матриксных металлопротеиназ, тканевого ингибитора металлопротеиназ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

РАЗДЕЛ 1. Способ эндоваскулярного лечения аг методом дистальной ренальной денервации в сегментарных ветвях почечной артерии с помощью мульти-электродной баллонной системы vessix reduce

Антигипертензивная фармакотерапия достигла к настоящему времени максимального развития и насчитывает более 80 оригинальных препаратов, относящихся к 9 различным фармакологическим классам. При этом, по данным популяционных исследований эффективный контроль АД достигается лишь у половины лиц с АГ. Причина в том, что лекарственная терапия имеет очевидные ограничения. Недавний систематический анализ популяционных и клинических исследований показал, что даже после коррекции влияний эффекта «белого халата», низкой приверженности к лечению и некоторых других факторов, приблизительно 10% пациентов с гипертонической болезнью не отвечают на медикаментозное лечение, и распространенность этой лекарственно устойчивой гипертензии со временем увеличивается. Повторное употребление одних и тех же препаратов в течение длительного времени, являясь необходимым условием для лечения АГ, естественным образом предрасполагает к развитию фармакодинамической или/и фармакокинетической устойчивости к препаратам, например, за счет снижения афинности (чувствительности) соответствующих рецепторов, или ускорения элиминации лекарственного вещества вследствие индукции специфических ферментов, участвующих в его метаболизме.

Существует и другая не менее серьезная проблема низкой приверженности к сложным режимам антигипертензивной терапии. Согласно недавнему мета-анализу клинических испытаний, в среднем 30% пациентов, систематически не соблюдают предписанные режимы приема лекарств. Причины низкой приверженности к медикаментозному лечению АГ включают бессимптомный характер гипертонии, отсутствие уверенности в пользе лечения, психологические расстройства, когнитивные нарушения, сложность и длительность фармакотерапии, множественные побочные эффекты и некоторые другие. Большинство этих причин нелегко или невозможно устранить, и их присутствие, особенно в комбинации, делает эффективный контроль АД труднодостижимым, если вообще возможным.

Недавно был разработан концептуально новый метод нефармакологического лечения АГ - эндоваскулярная денервация почек или ренальная денервация (РДН), предназначенный для улучшения контроля АД в случаях, когда фармакологическое лечение неэффективно [1]. К сожалению, после первого положительного опыта в ряде небольших клинических исследований, РДН не смогла доказать свою эффективность в крупном адекватно контролируемом клиническом испытании доказательного типа Symplicity HTN-3, закончившемся в 2014 г., и дальнейшее применение этого метода лечения было приостановлено. Последующие исследования позволили

предложить ряд мер по повышению эффективности РДН, включая строгий контроль сопутствующей фармакотерапии, увеличение объема воздействия, сужение показаний и некоторые другие. Однако принципиальное решение данной проблемы было найдено в Томском НИИ кардиологи. В частности было установлено, что распределение РЧ воздействий в почечной артерии является анатомически неадекватным. Исходно метод РДН был разработан как равномерно распределенное воздействие в стволе почечной артерии (серия из 4-6 эндоваскулярных аблаций, выполняемых по спирали с помощью специального почечного абляционного катетера Symplicity Flex) в предположении, что все почечные нервы одинаково доступны на протяжении артерии. В реальности же, хирургические исследования показывают, что почечное нервное сплетение имеет треугольную форму с широким основанием у аорты и вершиной, сходящиеся к воротам почки, так что на протяжении большей части ствола почечной артерии почечные нервы идут на значительном расстоянии от него, и, таким образом, недоступны для эндоваскулярного воздействия [2, 3,4]. Оптимальное место для воздействия на такое сплетение - сегментарные ветви почечной артерии, где нервы максимально концентрируются вокруг почечных сосудов. В соответствии с этими данными в Томском НИИ кардиологи был разработан оригинальный метод дистальной ренальной денервации в сегментарных ветвях почечной артерии (для того же одно-электродного катетера Symplicity Flex, который использовался в исследовании Symplicity HTN-3), и была продемонстрирована значительно большая эффективность дистального вмешательства в сравнении с существующим методом РДН в общем стволе почечной артерии [5, 6].

Развитие технологий РДН привело к созданию технически более совершенных устройств для ренальной денервации, чем первоначальный катетер Symplicity Flex [7]. Проблема заключается в том, что все современные устройства РДН разработаны без учета анатомии почечного сплетения и предназначены для использования в общем стволе почечной артерии. Соответственно, их применение в сегментарных артериях, имеющих значительные структурно-функциональные отличия и большую анатомическую сложность, требует предварительного изучения, модификации оперативной техники и специальных клинических испытаний [8]. Сегодня одним из наиболее перспективных устройств РДН является мульти-электродная баллонная система Vessix Reduce, позволяющая не только одновременно воздействовать по всему периметру артерии, но и предупреждать деформацию стенки артерии в местах воздействия [9]. Кроме того, преимуществом системы Vessix является максимально экономичный и безопасный способ РЧ воздействия – биполярный, когда положительный и отрицательный электрод располагаются в непосредственной близости друг к другу, создавая электрический ток на максимально коротком протяжении.

Целью данного раздела НИР была разработка оригинального способа эндоваскулярной абляции почечных нервов в области сегментарных ветвях с использованием устройства Vessix, потенциально обеспечивающий значительно более эффективное лечение резистентной АГ по сравнению с существующими методами, в том числе и за счет уникальных технологических преимуществ баллонного дизайна.

В настоящее время разработка методов дистальной ренальной денервации в сегментарных ветвях почечной артерии является абсолютной новым направлением, не имеющим не только российских, но и зарубежных аналогов.

Показания и противопоказания к использованию метода

Показания: Артериальная гипертония с высоким риском осложнений (2-я и 3-я степень повышения АД, ГЛЖ, диабет, перенесенный инсульт и/или инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, нарушение функции почек 1-3-й степени).

Решающее значение для включения пациента в исследование служило также подписание информированного согласия на участие.

Противопоказания:

Абсолютные противопоказания для проведения разработанной МТ – Симптоматический характер АГ.

Относительные противопоказания для проведения разработанной МТ – преддиализная и диализная стадии почечной недостаточности, анафилактические реакции на контрастные препараты, распространенные поражения почечных артерий, множественные сегментарные артерии с диаметром менее 3 мм., высокий риск осложнений вмешательства, связанный с наличием тяжелой сопутствующей патологии.

Основное материально-техническое обеспечение новой медицинской технологии :

Интродьюсеры 6-8 F. Например, Medtronic, США (рег. номер 2005/1155) или аналогичные.

Диагностические катетеры абдоминальной аортографии, например 6 F x 110 см Pigtail Cordis или аналогичный – № 1.

Диагностические катетеры для селективной ангиографии почечных артерий, например 5F Cobra CB1 65 см или аналогичный - 1.

Проводники, например, j-curved 0,038-inch x 150см Biometrix или аналогичный - № 1.

Проводниковые катетеры, например, Vista britetip RDC 7 F 55 см, Cordis, США или аналогичный - № 1.

Набор устройств для ренальной денервации Vessix Reduce: диаметры баллона 4, 5 и 6 F – № 1.

Генератор РЧ энергии Vessix

Трубка для инъектора, например High Pressure Connecting Line 150 см или аналогичная.

Система для внутривенной инфузии. Например, ПК-2101 (рег. номер 29/01111201/4090-02) – № 2;

Последовательность осуществления медицинской технологии

Процедура включает четыре последовательных этапа: подготовительный, диагностический, лечебный и контрольный.

Диагностический этап

Обзорная аортография и селективная почечная ангиография выполняется с целью изучения анатомии почечных артерий и окончательной оценки показаний и противопоказаний к радиочастотной денервации почечных артерий. Для абдоминальной аортографии используется диагностический катетер 6 F x 110 см Pigtail. Катетер, который устанавливается в абдоминальную аорту на уровень первого-второго поясничного позвонка(L1-L2). Затем с помощью автоматического инжектора вводится контрастное вещество и выполняется обзорная аортография в режиме киносъемки. Параметры автоматического введения: скорость 15 мл\с, объем 30мл. Режим съемки 10 кадров/сек. Для селективной ангиографии проводниковый катетер 6 Fг с помощью проводника диаметром 0,35 мм поочередно устанавливается в устье левой и правой почечной артерии. После чего выполняется селективная почечная ангиография с помощью ручного введения контраста. Определяется количество почечных артерий, их диаметр, углы отхождения, наличие аномалий, изгибов, сужений(в случае сужений определяется градиент давления через сужение). Также определяется количество сегментарных ветвей, их диаметр, длина, углы отхождения, степень изогнутости и наличие аномалий.

Лечебный этап.

После выполнения диагностической ангиографии в устье почечной артерии устанавливается направляющий катетер 7 F, предпочтительно RDC (renal double curve) с учетом диаметра сосуда выбирается аблационный баллон соответствующего размера, который затем с помощью тонкого проводника проводится в сегментарную ветвь и расправляется под давлением 2-4 атмосферы. Эффективность позиции определяется по показанием на дисплее генератора, а именно, по цветовому коду электродов на представляемой схеме (зеленый – хороший контакт, желтый удовлетворительный, серый – отсутствие контакта. При хорошем контакте электродов (зеленый или желтый цветовой код) подается РЧ энергия и контролируется динамика температуры в месте воздействия, а также количество функционирующих электродов. Технический успех воздействия в сегментарной ветви почечной артерии определяется как полное 30 секундное воздействие минимум в 4 точках. Затем воздействия повторяются в других ветвях. Если в какой-либо из ветвей не удастся выполнить 4 и более воздействий, или вообще не удалось провести баллон, то для гарантии полноты вмешательства выполняется воздействие в конечной части ствола почечной артерии.

Контрольный этап.

После выполнения всех воздействий на одной стороне выполняется контрольная ангиография, при которой оцениваются контуры стенок сосуда и динамика транзита контраста с целью выявления сосудистых повреждений в результате вмешательства.

Методы исследования и результаты

В рамках выполнения данного раздела НИР на базе НИИ Кардиологии ТНИМЦ РАН начато проведение двойного слепого рандомизированного контролируемого клинического испытания эффективности и безопасности дистальной ренальной денервации в сегментарных ветвях почечной артерии с использованием мульти-электродной баллонной системы Vessix в сравнении с существующим методом ренальной денервации в стволе почечной артерии у пациентов с АГ и высоким риском осложнений. Исследование выполняется по решению Ученого Совета в соответствии с национальными и международными нормативными актами, регулирующими клинические испытания новых методов лечения: Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации в действующей редакции, Национальным Стандартом Российской Федерации «Надлежащая Клиническая Практика» (GCP) ГОСТ Р 52379-2005 и Федеральным Законом Об Основах Охраны Здоровья Граждан В Российской Федерации (N 323-ФЗ от 21 ноября 2011 года).

В исследование включаются пациенты в возрасте 18-80 лет с эссенциальной АГ и высоким риском осложнений (АД >160/100, ГЛЖ, диабет, перенесенный инсульт и/или инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, нарушение функции почек), давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: средне-суточное АД <135 мм рт ст, СКФ <30 мл/мин/кв.м, симптоматическая АГ, тяжелая сопутствующая патология, определяющая высокий риск осложнений вмешательства (например, тяжелая почечная недостаточность, диффузное атеросклеротическое поражение почечных сосудов, нарушения свертываемости крови и др.). Пациенты, отвечающие критериям отбора рандомизируются в соотношении 1:1 в группу дистальной ренальной денервации в сегментарных ветвях и стандартного вмешательства в стволе почечной артерии. Рандомизационная последовательность получена методом компьютерной генерации случайной выборки значений из биномиального распределения. Выбор типа вмешательства в соответствии с полученной рандомизационной последовательностью осуществляется непосредственно в рентген-операционной врачом, выполняющим вмешательство, и остаётся неизвестным пациентам, лечащим врачам и другим специалистам, оценивающим результаты лечения (двойной слепой характер исследования). Ренальная денервация выполняется в виде нескольких сессий одновременной аппликации РЧ энергии в 4-6 точках равномерно

расположенных по длине и периметру сосуда в режиме контроля температуры (целевое значение температуры 70 С, мощность 1-2 Ватт, длительность 30 сек). В группе стандартной ренальной денервации воздействие выполняется в 2-х позициях в стволе почечной артерии. Вначале баллон устанавливается в конечную часть ствола перед бифуркацией, где выполняется воздействие не менее, чем в 4 точках, затем баллон смещается на 1-2 см проксимальнее, и выполняется 2-е воздействие также не менее, чем в 4 точках. В группе дистального вмешательства баллон проводится по возможности в каждую сегментарную ветвь, где затем выполняется воздействие (минимум в 4 точках). При невозможности выполнения в ветви, по крайней мере, 4 воздействий, для гарантии полноты вмешательства осуществляется дополнительное воздействие в дистальной части ствола перед бифуркацией. Если у пациента, рандомизированного в группу дистальной денервации обнаруживаются множественные узкие ветви менее 3 мм или другие аномалии сегментарных ветвей, не позволяющие ввести и расправить аблационный баллон, ему выполняется стандартное вмешательство в стволе почечной артерии.

Ренальная денервация проводится в рентгенохирургической операционной с использованием рентгенохирургического комплекса «INNOVA», производства General Electric (США). Используется мульти-электродная система Vessix Reduce, состоящая из автоматического генератора РЧ энергии и расходуемых катетерных баллонов, с установленными на них 4-6 биполярными электродами, производства компании Boston Scientific (США). Офисные измерения АД выполняются в положении сидя после 5-минутного отдыха с помощью ртутного манометра и манжеты, подобранной по периметру плеча. В качестве показателя офисного АД используется среднее 3 измерений с интервалом 2 минуты. Суточное мониторирование АД проводится с помощью осциллометрического носимого устройства в течение не менее 24 часов. Монитор программируется на выполнение измерений через 15 минут днем и 30 мин ночью. Всем пациентам рекомендуется продолжать ранее назначенную фармакотерапию в полном объеме.

За отчетный период в исследование было включено 19 пациентов, из них 10 – в группу дистальной денервации и 9 – в группу стандартного типа вмешательства. У 2-х пациентов из группы дистальной денервации при диагностической ангиографии были выявлены множественные сегментарные ветви с диаметром менее 3 мм непригодные для баллонной денервации, и им было выполнено стандартное вмешательство в стволе почечной артерии. Таким образом, дистальное вмешательство преимущественно в сегментарных ветвях почечной артерии было выполнено у 8 пациентов с АГ и высоким риском осложнений. В остальных 11 случаях выполнено стандартное вмешательство. Характеристика пациентов представлена в таблице 1

Таблица 1.1 – Характеристика пациентов, включенных в исследование

Метод РДН	Дистальная денервация ветвей	денервация сегм.	Стандартная денервация почек
Количество пациентов	8		11
Возраст, годы	51.1±12.6		51.5±9.8
Пол, мужчины	5(62%)		7(64%)
ИБС	1(13%)		3(30%)
Диабет	1(13%)		3(30%)
Офисное сАД, мм рт ст	164.7(±7.6)		164.7(±11.3)
Офисное дАД, мм рт ст	98.9(±8.0)		97.3(±15.1)
			Продолжение таблицы 1.1
Ср.-сут. сАД, мм рт ст	157.6 (±8.2)		150.2(±12.2)
Ср.-сут. дАД, мм рт ст	88.8(±7.6)		86.7(±10.5)
24-ч протеинурия, г/Л	0.12(±0.05)		0.06(±0.04)
Serum creatinine, мкмоль/Л	89.6(±20.7)		76.8(±12.6)
рСКФ, мл/мин/м ²	77.2(±16.7)		88.1(±9.0)

Примечания

1 ИБС – ишемическая болезнь сердца

2 MDRD СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD

3 24-ч АД – среднее значение АД за 24-ч по данным суточного мониторирования

Ни в одном случае не было выявлено повреждения сосудов по данным интра-операционной ангиографии, включая сегментарные ветви после дистальной денервации. Также не было выявлено пери-операционных клинических осложнений (рисунки 1.1, 1.2).



Рисунок 1.1 — Дистальная ренальная денервация с помощью мульти-электродного баллона.

Левая ангиограмма: баллон в нижней сегментарной ветви; средняя ангиограмма: баллон в верхней сегментарной артерии; правая ангиограмма: контрольный снимок – отсутствие каких-либо деформаций контура сосудов в месте воздействия, нарушений транзита контраста, дефектов наполнения.



Рисунок 1.2 — Дистальная ренальная денервация с помощью мульти-электродного баллона.

Левая ангиограмма: баллон в средней сегментарной ветви; средняя ангиограмма: баллон в нижней сегментарной артерии; правая ангиограмма: контрольный снимок – отсутствие каких-либо деформаций контура сосудов в месте воздействия, нарушений транзита контраста или дефектов наполнения.

Функция почек по данным лабораторных тестов существенно не изменилась ни в одной из групп (таблица 1.2).

Таблица 1.2 – Показатели функции почек исходно и через 1 нед. после вмешательства

	Дистальная	РДН	Стандартная	РДН
	Исходно	1 нед.	Исходно	1 нед.
	M SD	M SD	M SD	M
24-ч Протеинурия	0,12±0,05	0,10±0,06	0,06±10,0	0,05±0,04
Креатинин	89,6±20,7	86,6±16,9	76,8±12,6	71,0±14,5
pСКФ	77,2±16,7	79,8±15,7	88,1±10,0	97,0±13,6

Ультразвуковая доплерометрия не выявила значимых нарушений почечного кровотока после вмешательства, в том числе после дистальной РДН в сегментарных ветвях почечной артерии (таблица 1.3)

Таблица 1.3 – Значения резистивного индекса по данным доплерографии почечных артерий исходно и через 1 нед. после вмешательства с использованием устройства Vessix Reduce

	Дистальная	РДН	Стандартная	РДН
	Исходно	1нед.	Исходно	1нед.
	M±SD	M±SD	M±SD	M±SD
Ствол правой ПА	0,668±0,039	0,673±0,062	0,676±0,052	0,648±0,039
Ствол левой ПА	0,682±0,026	0,680±0,054	0,672±0,063	0,647±0,047
Сегм. ветви справа	0,588±0,060	0,606±0,060	0,578±0,079	0,591±0,060
Сегм. ветви слева	0,615±0,055	0,600±0,071	0,590±0,084	0,597±0,079

Отсутствие изменений кровотока в сегментарных ветвях почечной артерии после избирательного воздействия на них свидетельствует об их устойчивости к такому воздействию и его высокой безопасности.

Ни в одном случае не было выявлено повреждения сосудов по данным интра-операционной ангиографии, включая сегментарные ветви после дистальной денервации. Также не было выявлено пери-операционных клинических осложнений (рисунки 1.3, 1.4).



Рисунок 1.3 — Дистальная ренальная денервация с помощью мульти-электродного баллона.

Левая ангиограмма: баллон в нижней сегментарной ветви; средняя ангиограмма: баллон в верхней сегментарной артерии; правая ангиограмма: контрольный снимок – отсутствие каких-либо деформаций контура сосудов в месте воздействия, нарушений транзита контраста, дефектов наполнения.



Рисунок 1.4 — Дистальная ренальная денервация с помощью мульти-электродного баллона.

Левая ангиограмма: баллон в средней сегментарной ветви; средняя ангиограмма: баллон в нижней сегментарной артерии; правая ангиограмма: контрольный снимок – отсутствие каких-либо деформаций контура сосудов в месте воздействия, нарушений транзита контраста или дефектов наполнения.

Функция почек по данным лабораторных тестов не изменилась (таблица 1.4).

Таблица 1.4 – Показатели функции почек исходно и через 1 нед. после вмешательства

	Дистальная	РДН	Стандартная	РДН
	Исходно	1нед.	Исходно	1нед.
	М SD	М SD	М SD	М
24-ч Протеинурия	0,12±0,05	0,10±0,06	0,06±10,0	0,05±0,04
Креатинин	89,6±20,7	86,6±16,9	76,8±12,6	71,0±14,5
pСКФ	77,2±16,7	79,8±15,7	88,1±10,0	97,0±13,6

Продолжение таблицы 1.4

Ультразвуковая доплерометрия не выявила значимых нарушений почечного кровотока после вмешательства, в том числе после дистальной РДН в сегментарных ветвях почечной артерии (таблица 1.5)

Таблица 1.5 – Значения резистивного индекса по данным доплерографии почечных артерий исходно и через 1 нед. после вмешательства с использованием устройства Vessix Reduce

		Дистальная	РДН	Стандартная	РДН
		Исходно	1 нед.	Исходно	1 нед.
		M±SD	M±SD	M±SD	M±SD
Ствол	правой ПА	0,668±0,039	0,673±0,062	0,676±0,052	0,648±0,039
Ствол	левой ПА	0,682±0,026	0,680±0,054	0,672±0,063	0,647±0,047
Сегм.	ветви справа	0,588±0,060	0,606±0,060	0,578±0,079	0,591±0,060
Сегм.	ветви слева	0,615±0,055	0,600±0,071	0,590±0,084	0,597±0,079

Отсутствие изменений кровотока в сегментарных ветвях почечной артерии после избирательного воздействия на них свидетельствует об их устойчивости к такому воздействию и его высокой безопасности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате выполнения данного раздела работы продемонстрировано впервые в мире, что мульти-электродная баллонная система Vessix Reduce может быть безопасно использована для дистальной ренальной денервации в сегментарных ветвях почечной артерии у большинства пациентов с АГ и высоким риском осложнений. Данное вмешательство не сопровождается повышенной частотой неблагоприятных событий по сравнению со стандартным типом вмешательства в общем стволе почечной артерии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Bhatt D.L., D.E.Kandzari, W.W.O'Neill, R.D'Agostino, J.M.Flack, B.T.Katzen, M.B.Leon, M.Liu, L.Mauri, M.Negoita, S.A.Cohen, S.Oparil, K.Rocha-Sing, R.R.Townsend, G.L.Bakris. SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension // *N Engl J Med* - 2014. - Apr. –No. 10. - P. 1393-1401.
- 2 Pekarskiy, S. Baev, A. Mordovin, V. Ripp, T. Semke, G. Sitkova, E. Krylov, A. Popov, S. Low efficacy of renal denervation as a result of anatomically inadequate operative technique // *European Heart J.* – 2014. – No.35. – P. 701.
- 3 Пекарский С., Баев А., Мордовин В., Рипп Т., Семке Г., Фальковская А., Ситкова Е., Личикаки В., Зюбанова И. В. Эндovasкулярная ренальная денервация: анатомическая неадекватность существующего подхода и его эффективная модификация // III Международный Конгресс «Артериальная гипертензия — от Короткова до наших дней», 21–23 мая 2015 года, Санкт-Петербург — Сборник тезисов — С.135.
- 4 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 Hypertens.* – 2015. –No.33. - Suppl 1. – P. 108.
- 5 S. Pekarskiy¹, A. Baev¹, V. Mordovin¹, G. Semke¹, T. Ripp¹, A. Falkovskaya¹, V. Lichikaki¹, I. Zubanova¹, M. Kuzmichkina¹, S. Popov¹. Distal renal denervation performed mainly in segmental branches of renal artery versus conventional mode of the intervention: a randomized controlled trial in patients with resistant hypertension // *European Heart J.* – 2016. - 37 (Abstract Supplement 1). - P.78
- 6 Pekarskiy, S; Baev, A; Mordovin, V; Semke, G; Ripp, T; Falkovskaya, A; Sitkova, E; Lichikaki, V; Popov, S. Denervation of the distal renal arterial branches vs. conventional main renal artery treatment: a randomized controlled trial for treatment of resistant hypertension // *J. of Hypertension.*- 35(2):369-375, February 2017.
- 7 J. Davies, S. Pekarskiy. Promising studies on renal denervation in the entire length of the main artery, as well as treatable branches, including accessories. / *Confluence (Concepts and opinions in interventional cardiovascular medicine).* - 2017. – No.4. – P. 22-26.
- 8 Пекарский С.Е., Баев А.Е., Мордовин В.Ф., Попов С.В. Интервенционное лечение артериальной гипертензии: эффективная оптимизация метода ренальной денервации. Томск.: ООО Компания «Милон», 2017. – 222 с.
- 9 Sievert H1, Schofer J, Ormiston J, Hoppe UC, Meredith IT, Walters DL, Azizi M, Diaz-Cartelle J, Cohen-Mazor M. Renal denervation with a percutaneous bipolar radiofrequency balloon catheter in

patients with resistant hypertension: 6-month results from the REDUCE-HTN clinical study.
EuroIntervention. – 2015. – No. 10(10). – C. 213-20.

РАЗДЕЛ 2. Способ оценки ауторегуляции артериального кровотока

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 [1, 2]. 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 [1]. 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 [3, 4]. 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) [5].

Известно, что пациенты с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения головного мозга и АГ относятся к группе высокого риска развития нарушений мозгового кровообращения и хронических цереброваскулярных заболеваний. 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 [6, 7]. 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 [8, 9]. 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. Более изучена зависимость резерва мозгового кровотока от уровня системного АД, с непосредственным участием в регуляции экстра- и, главным образом, интракраниальных артерий [10]. Благодаря активной функции механизмов цереброваскулярной реактивности существует заданный диапазон изменений АД, внутри которого величина мозгового кровотока остается постоянной и достаточной для жизнеобеспечения мозга.

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». Но 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 [11], так как парциальное давление CO_2 – самый мощный и активный регулятор мозгового кровотока [12, 13] или кислород, являющиеся естественными информационными переносчиками в сосудистой системе. Большинство авторов считает, что исследование реактивности мозговых сосудов необходимо проводить при использовании как гиперкапнической, так и гипокапнической (либо гипероксической) нагрузок и обязательно исходно в условиях нормокапнии [13].

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 [14]. 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 редко чаще чем у 40% [6].

Цель исследования. Изучить патофизиологические, диагностические аспекты и динамику изменений реактивности артерий у здоровых и больных АГ, на основании чего разработать и внедрить новую медицинскую технологию для повышения эффективности диагностики и лечения регуляции мозгового кровотока.

В отчетный период решались задачи:

- Разработать требования и технические характеристики для комплексной неинвазивной оценки цереброваскулярной реактивности с помощью физиологических нагрузочных тестов ингаляционной гипероксии и щадящей гиперкапнии.
- Определить рациональный комплекс параметров и количественные характеристики силы и скорости реакций; разработать методы, алгоритм и протокол оценки цереброваскулярной реактивности.
- Изучить транскраниальные доплерографические характеристики кровотока в артериях ГМ при проведении физиологических нагрузочных тестов, возрастные и гендерные особенности цереброваскулярного резерва и ауторегуляции артерий здоровых добровольцев и определить диапазоны нормальных значений; начать изучение ауторегуляции артериального кровотока у пациентов с артериальной гипертонией, в сочетании АГ с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна и у пациентов с резистентной АГ.
- Начать разрабатывать новую медицинскую технологию позволяющую диагностировать нарушение ауторегуляции артерий у пациентов с АГ, определить связи между нарушением ауторегуляции артерий и структурными изменениями головного мозга.

Показания и противопоказания к назначению метода

Показания: метод применяется с диагностической целью для оценки составного компонента васкулярной реактивности мозга: для определения состоятельности или повреждения функции восстановления - ауторегуляторных возможностей артерий головного мозга, для сравнительной оценки ААК в процессе прогрессирования заболевания или, напротив, для оценки положительной динамики на фоне любых видов лечения, для диспансеризации населения и выделения групп с ранним повреждением ауторегуляторной функции мозгового кровообращения, определения потенциально полностью или ограниченно пригодных групп населения для работ, которые вызывают частое или чрезмерное напряжение ААК (места с изменением газового состава окружающей среды: высокогорье, полярные зоны, подводные работы, шахты и т.д.), для спортивных и лечебных тренировок и пр.

Противопоказания. Абсолютные противопоказания: отсутствие информированного согласия исследуемого, потенциальная угроза повреждения целостности или тромбоза артерий, развитие отека ГМ.

Относительные противопоказания: Наличие клинических признаков тяжелой дыхательной недостаточности, выраженные повреждения экстра- или интра-краниальных артерий, не удовлетворительная визуализация кровотока в артериях и непереносимость гиперкапнии в течение заданного времени теста.

Методика проведения

Объект исследования. Исследование проводится по решению Ученого Совета в соответствии с национальными международными нормами и правилами, регулирующими клинические испытания новых методов лечения: Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации в действующей редакции 2004 г., Национальным Стандартом Российской Федерации «Надлежащая Клиническая Практика» (GCP) ГОСТ Р 52379-2005 и ФЕДЕРАЛЬНЫМ ЗАКОНОМ ОБ ОСНОВАХ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ ГРАЖДАН В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (N 323-ФЗ от 21 ноября 2011 года). В исследование включены 128 пациентов с АГ и 26 пациентов с сочетанной патологией - АГ и СОАГС, верифицированной в специализированном сомнологическом центре; и 54 здоровых добровольцев (ЗД) - группа контроля.

Дизайн исследования. Исследование выполняется в 4 этапа:

1 этап – отбора пациентов и здоровых добровольцев - определение соответствия критериям включения и исключения, выявление факторов риска ССО, проведение общих клинических и инструментальных методов исследования.

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

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

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

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

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

- 1) отсутствие информированного согласия участвовать в исследовании, подписанного исследуемым;
- 2) противопоказания или технические препятствия для проведения общих и специальных методов исследования;
- 3) нервно-психические заболевания, затрудняющие контакт с врачом;
- 4) органические повреждения ГМ (перенесенные ОНМК, черепно-мозговые травмы), аномалии сосудов ГМ;
- 5) выраженные нарушения функций органов;
- 6) любое хроническое заболевание, требующее приема постоянной лекарственной терапии с влиянием на церебральный кровоток или вазодвигательную функцию эндотелия;
- 7) планируемая беременность или её наличие;
- 8) аллергические реакции на используемые компоненты обследования и лечения.

б) Критерии включения для здоровых добровольцев:

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

в) Критерии исключения для здоровых добровольцев:

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

г) Критерии включения для больных АГ:

- 1) возраст 20-70 лет;
- 2) наличие верифицированной эссенциальной артериальной гипертензии;

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

е) Дополнительные критерии исключения для больных резистентной АГ:

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

Материально-техническое обеспечение новой медицинской технологии

РЧ генератор АТАКР II (Medtronic, США) аблационные электроды, длинные интродьюсеры Ansel Flexor 6F 55 см (RDC, MP) (Cook Medical, США)

Ангиограф Simends Axion Artis

Аппараты суточного мониторинга АД Амбулаторная система суточного мониторинга АД в стандартной комплектации

Аппараты для самоконтроля АД. Амбулаторная система интеллектуального управления IntelliSense, с технологией скоростного измерения, накопления в памяти и телепередачи данных, манжетой Comfort Cuff, датчиком положения руки A.P.S., функцией расчета средних значений.

Система суточного мониторинга ЭКГ. Амбулаторная система комбинированного суточного мониторинга артериального давления, ЭКГ и физической активности Card(X)plore в стандартной комплектации.

Аппараты для ультразвукового исследования сосудов, сердца и почек. Ультразвуковые системы экспертного класса с программным обеспечением для ЭхоКГ, экстрара и интракраниальной доплерографии с секторным и линейными датчиками с высоким разрешением (0,2мм и менее), в частности: HDI 5000 SonoCT, En Visor C HD (Philips-ATL), Vivid 7 (General Electric).

Оборудование для полисомнографии: комплекс Embla N7000 (MedCare Flaga, Исландия).

Аппарат для исследования физических свойств артерий VaSera VS 1000N (Fucuda Denshi)

Системы рентгенологической и радионуклидной диагностики

Двухдетекторная томографическая гамма-камера Forte (Philips Medical Systems). для комплекса неинвазивных высокоинформативных радионуклидных исследований функционирования сердечно-сосудистой и выделительной систем организма.

Гибридный однофотонный эмиссионный и рентгеновский компьютерный томограф Discovery NM/CT570C (GE Healthcare, USA) . для неинвазивного определения выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий и их функциональную значимость.

Устройство для синхронизации сбора скintiграфических данных с электрической активностью сердца «Cardiac Trigger Monitor Model 3000» (JVY Biomedical Systems, Inc.) для оценки функции сердца в различные фазы сердечного цикла.

МР томография органов-мишеней. «Magnetom Open» и Toshiba Vantage Titan 1,5T MRI System.

Лабораторные комплексы для клинических, биохимических и радиоиммунных исследований Комплексные анализаторы и реактивы: фотометрические, спектрофотометрические, иммуноферментные, радиоизотопные для определения сывороточных маркеров фиброза миокарда, матриксных металлопротеиназ, тканевого ингибитора металлопротеиназ.

Методы исследования

Исследование цереброваскулярной реактивности проводили в средних мозговых артериях с использованием усовершенствованного устройства, разработанное ранее авторами в СибГМУ совместно с НИИ кардиологии (патент № 2005124614/22).

Исследование ауторегуляторных свойств артерий. 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 (SpO_2 99–100%).

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:

$$Ac = (LCK_{б} - LCK_{м}) / LCK_{б} * 100\% \quad (2),$$

где Ac – величина асимметрии по скорости кровотока, $LCK_{б}$ – большая ЛСК, $LCK_{м}$ – меньшая ЛСК.

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. 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%.

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 сопровождались снижением насыщения крови кислородом, и рассчитывался индекс апноэ/гипопное - сумма событий гипопное и апноэ, регистрируемых за час сна.

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

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 $p < 0,05$.

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 на первом этапе исследования была задача модернизации оригинального устройства и разработка комплексных неинвазивных методов оценки цереброваскулярной реактивности.

Исследование было выполнено в 4 этапа:

1 этап – формулировка требований, технических характеристик и модернизация 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 ВР и количественных характеристик силы, скорости процессов восстановления ауторегуляторных реакций; разработка методики, алгоритма и протокола исследования цереброваскулярной реактивности;

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

Устройство для оценки цереброваскулярной реактивности.

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

- устройство должно 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.

Принципиальная схема устройства представлена на рисунке 1.1

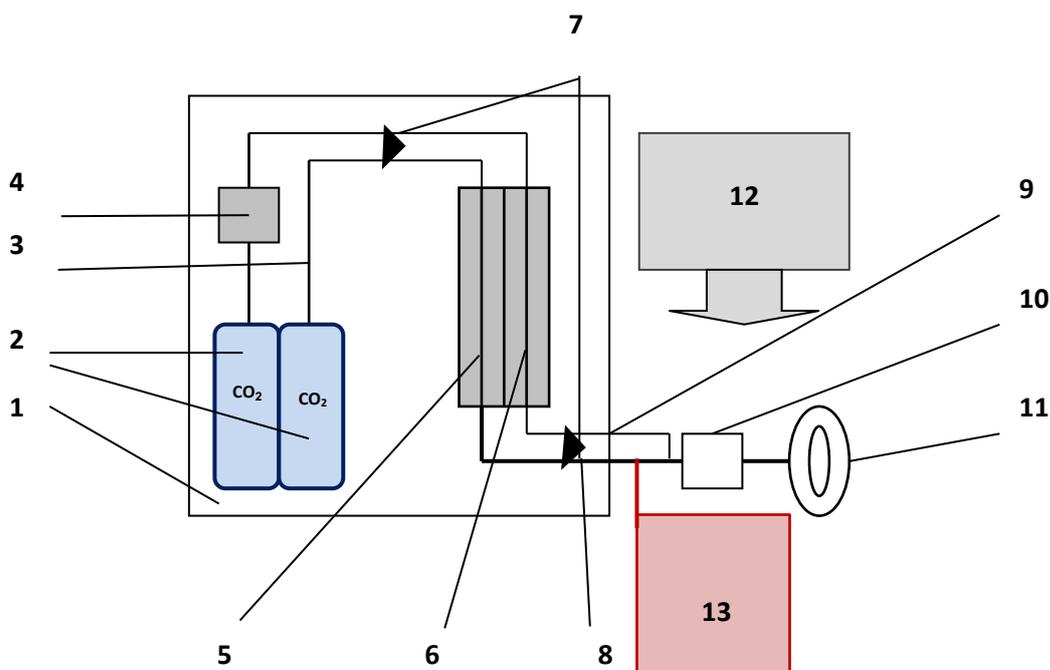


Рисунок 1.1 – Модифицированное устройство для оценки цереброваскулярного резерва.

Примечания:

- 1 корпус прибора
- 2 баллоны с двуокисью углерода (CO₂) (2 шт. по 2 л)
- 3 двухкамерный редуктор для CO₂ (ГОСТ 5313-59)
- 4 двухкамерный редуктор для CO₂ (ГОСТ 5313-59)
- 5 дозиметр для двуокиси углерода (CO₂) с пределами измерения от 0 до 2 л/мин
- 6 дозиметр для двуокиси углерода (CO₂) с пределами измерения от 0 до 2 л/мин
- 7 направляющие клапаны
- 8 дыхательный шланг диаметра 22 мм для O₂
- 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
- 13 оксигенатор

Из рисунка 1.1. следует, что устройство состоит из двух литых металлических баллонов емкостью 2 литра, содержащих двуокись углерода в сжатом виде, закрепленных на корпусе устройства; оксигенатора, мощностью продукции кислорода не менее бл/мин., 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 инжекторной 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.

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.

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.

При проведении исследования пациент поддерживал привычный ритм и глубину дыхания. Для этого, в течение 2 минут, с помощью волномера, 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.

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.

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 или гиперкапнии.

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

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 (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – 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% O_2 составляли: $V_{ps_2}=75,37 \pm 12,26$ см/с, $V_{ed_2}=34,04 \pm 4,03$ см/с, $TAMX_2=52,06 \pm 7,63$ см/с, во второй группе – $V_{ps_2}=67,88 \pm 13,88$ см/с, $V_{ed_2}=31,75 \pm 6,12$ см/с, $TAMX_2=44,05 \pm 7,20$ см/с, в третьей группе – $V_{ps_2}=62,57 \pm 9,41$ см/с, $V_{ed_2}=31,02 \pm 7,32$ см/с, $TAMX_2=38,89 \pm 7,59$ см/с и достоверно отличались от исходных данных; для всех значений - $p < 0,05$.

К 4 минуте проведения гипероксического нагрузочного теста (через 2 минуты после прекращения подачи 100% O_2) практически все показатели МК вернулись к исходным значениям. В 1 группе величина показателей составляла: $V_{ps_4}=86,16 \pm 11,72$ см/с, $V_{ed_4}=37,81 \pm 5,70$ см/с, $TAMX_4=50,77 \pm 10,56$ см/с, во второй группе - $V_{ps_4}=74,17 \pm 16,29$ см/с, $V_{ed_4}=30,19 \pm 5,82$ см/с, $TAMX_4=46,78 \pm 9,98$ см/с и в третьей группе - $V_{ps_4}=71,56 \pm 10,32$ см/с, $V_{ed_4}=34,33 \pm 7,49$ см/с, $TAMX_4=45,71 \pm 8,27$ см/с. Динамика относительного изменения ЛСК СМА при проведении функционального гипероксического нагрузочного теста, выраженная в процентах от исходной скорости кровотока, представлена на графиках (рисунок 2.2).

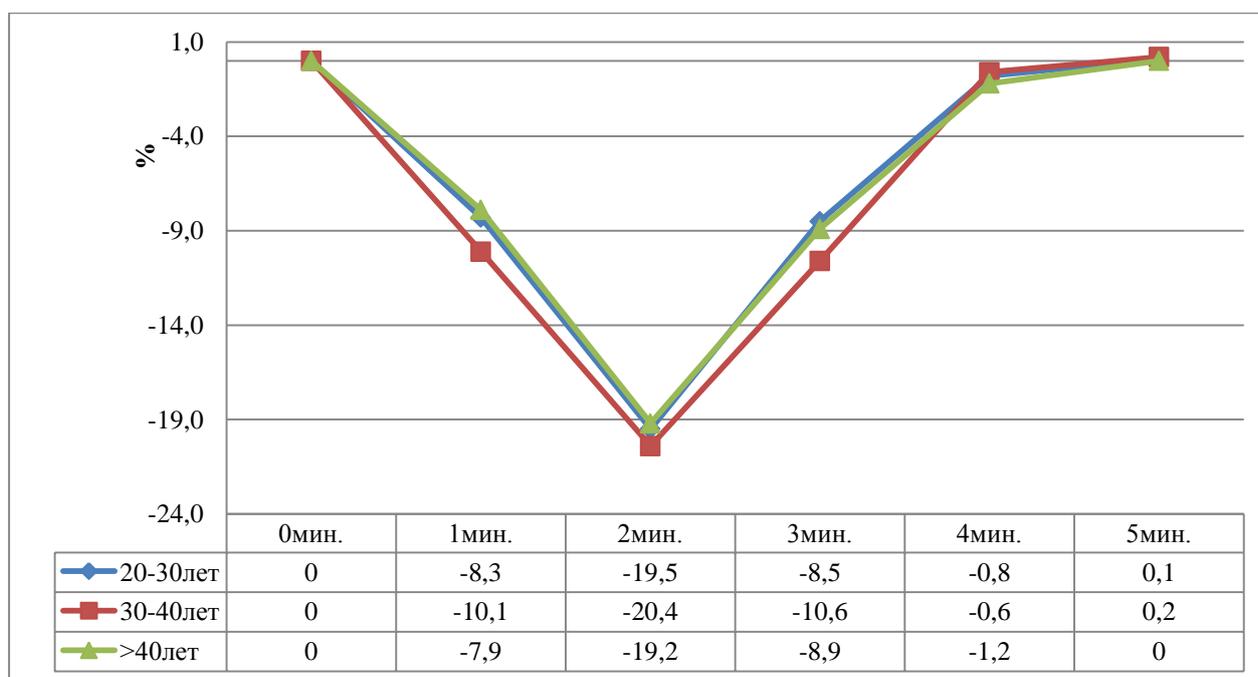


Рисунок 2.2 □ Относительное изменение линейной скорости кровотока (ТАМХ), выраженное в процентах, в средней мозговой артерии при проведении функционального гипероксического нагрузочного теста.

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).

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 СО₂ (л/мин) в соответствии с результатами измерения МВЛ. Парциальное содержание двуокиси углерода во вдыхаемой смеси (FiCO₂) устанавливали равным 4 об.%.

Было выявлено, что здоровые люди удовлетворительно переносят ингаляции смеси углекислого газа с воздухом до FiCO₂7%, при этом, при парциальном содержании СО₂ 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: $V_{ps_0}=83,01\pm 17,41$ см/с, $V_{ed_0}=36,61\pm 9,31$ см/с. $TAMX_0=53,54\pm 11,69$ см/с, $V_{ps_2}=101,26\pm 29$ см/с, $V_{ed_2}=56,27\pm 23,12$ см/с. $TAMX_2=82,86\pm 26,12$ см/с ($p > 0,05$). При $FiCO_2$ 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 $FiCO_2=4\%$) $V_{ps_0}=83,8\pm 16,39$ см/с, $V_{ed_0}=35,51\pm 9,23$ см/с. $TAMX_0=53,52\pm 11,69$ см/с, $V_{ps_2}=101,26\pm 29$ см/с, $V_{ed_2}=56,27\pm 23,12$ см/с. $TAMX_2=82,86\pm 26,12$ см/с ($p > 0,05$). Данная концентрация газовой смеси характеризовалась хорошей переносимостью у здоровых добровольцев, не сопровождалась снижением уровня PaO_2 , при этом $PaCO_2$ составляло $42,7\pm 5,4$ мм рт. ст., что соотносится с данными литературы, описывающими соотношение между содержанием CO_2 в альвеолярном воздухе (P_ACO_2) и $PaCO_2$ – при $P_ACO_2=6\%$, $PaCO_2$ составляло 42,3-48,5 мм рт. ст. [15].

Таким образом, для проведения гиперкапнического нагрузочного теста наиболее рациональной была признана дыхательная смесь CO_2 с воздухом при $FiCO_2=4\%$.

Путем опытных повторов исследований было выявлено, что продолжение ингаляции двуокси 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 (таблица 2.2);
- 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 различались: 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 $FiCO_2=4\%$ и длительностью ингаляции 2 минуты.

Таблица 2.2 – 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.

Таблица 2.3 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

Изменения показателей мозгового кровотока (ЛСК, вазодилататорных компонентов и систоло-диастолических показателей) при ингаляции двуокиси углерода ($FiCO_2=4\%$), характеризующие ЦВР и восстановление показателей МК до исходных значений после прекращения подачи CO_2 – ауторегуляция МК, представлены в таблице 2.3. 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 однонаправленно соотносятся с данными других исследователей, использовавших более высокие концентрации CO_2 [16] и при проведении тестов возвратного дыхания [15].

При проведении гиперкапнического нагрузочного теста изменения АД в исследуемых группах были более выражены, чем при ингаляции $100\% O_2$, однако не достигали статистически достоверных различий. В 1 группе уровень АД на этапах исследования составил: $САД_0=121,69\pm 12,62$, $САД_2=127,77\pm 32,71$, $САД_5=123,46\pm 8,93$; во второй группе - $САД_0=113,20\pm 7,00$, $САД_2=126,50\pm 29,51$, $САД_5=117,10\pm 8,25$; и в третьей группе - $САД_0=115,94\pm 9,97$, $САД_2=127,46\pm 22,11$, $САД_5=117,90\pm 8,70$ 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 (рисунок 2.3).

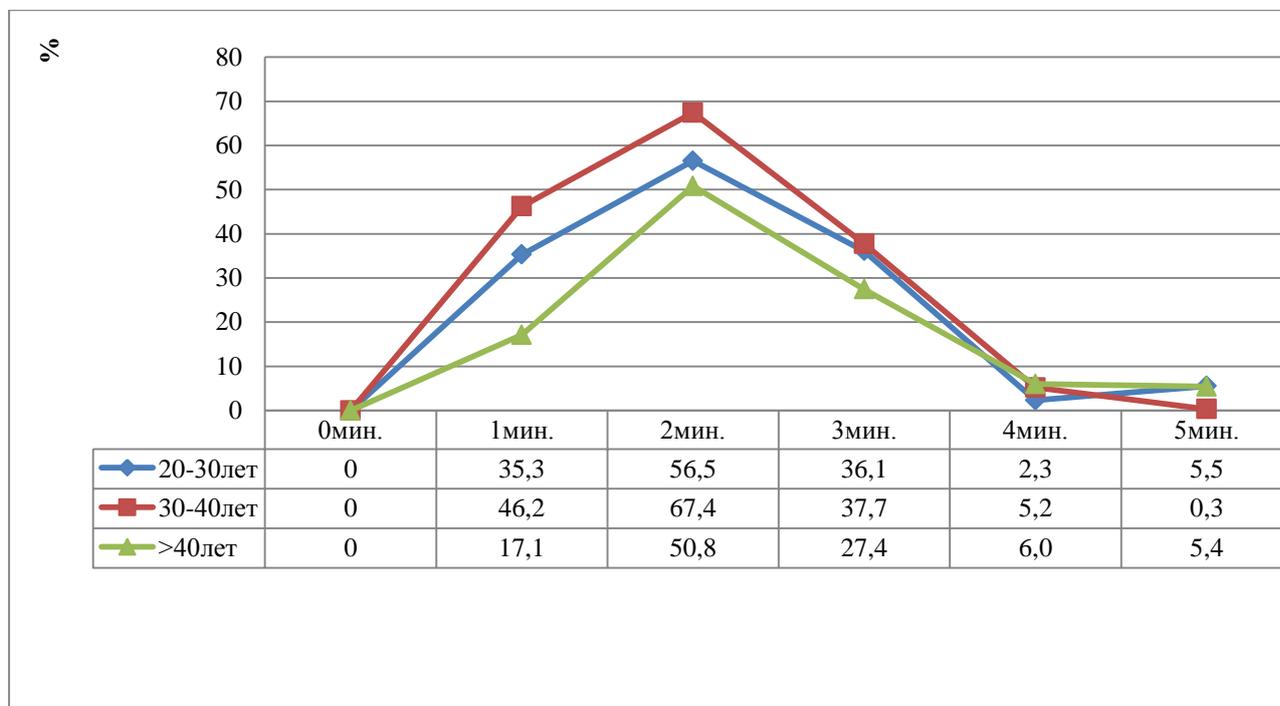


Рисунок 2.3 □ Относительное изменение линейной скорости кровотока (TAMX), выраженное в процентах, в средней мозговой артерии при проведении гиперкапнического нагрузочного теста.

Анализируя полученные тренды (рисунок 2.2 и 2.3), 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.Smids 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 данным 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. [13, 17].

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.

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 вазодилаторные возможности системы МК данного пациента.

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.

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 3Д (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):
абсолютный $КИС_{абс.} = V_2 / V_0$, (1) или
 - относительный $КИС_{отн.} = (V_2 - V_0) / V_0 * 100\%$ (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: КИ $RI_{отн.} = (RI_2 - RI_0) / RI_0 * 100\%$ (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:

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

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:

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

V_0 – исходная ЛСК в СМА (см/с),

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

- скорость восстановления ЛСК:

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

ЛСК через 2 минуты ингаляции (см/с),

V_4 – ЛСК через 2 минуты после ингаляции (см/с),

T_v – время контролируемого восстановления (мин).

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 [18]. Однако в литературе приводятся данные о том [13], что при проведении ТГДС с нагрузочными тестами у пациентов с дискредитированной сердечно-сосудистой системой были выявлены колебания АД, особенно во время гиперкапнического теста [19]. Изменения системного

АД, безусловно, оказывают значительное влияние на МК, 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):

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

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.

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 (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.

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 (таблица 2.4).

Таблица 2.4 – 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 RЮтн., %	-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
Продолжение таблицы 2.4			
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 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 и минимум-максимум значений.

Полученные нами данные согласуются с исследованиями других авторов. Данные некоторых исследований [20] 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 (РаО₂) – гипероксии, но и к выраженному снижению РаСО₂ – гипокапнии, что не позволяет считать возникающие изменения ЦВР результатом гипероксического теста. Данные полученные нами при проведении щадящего гиперкапнического нагрузочного теста (FiCO₂4%) представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – 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&^
ИВ 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, 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 & 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

Наши данные однонаправлено соотносятся с результатами, полученными при использовании аналогичных проб (ингаляции CO_2 в 5% концентрации) [16], а так же с другими исследованиями, в которых состояние гиперкапнии достигалось неингаляционными способами [5].

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

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 стеноокклюзирующими поражениями в бассейне сонных артерий. Вопрос требует дальнейшего активного изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя все сказанное выше, на данном этапе исследования были представлены модификация нового оригинального устройства 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 - CO₂ и O₂; 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 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 вазодилаторную или констрикторную способность периферических артерий ГМ. Предлагаемый новый показатель – НОР позволяет учитывать реакцию системного кровотока, что важно при проведении теста с использованием ингаляции CO₂. 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.

Технология оценки ауторегуляции артерий 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 нейропсихических реакций головного мозга и возможностей их коррекции в условиях гипер- и гипокапнии.

Таким образом, потенциальные возможности практического применения разработанных методов оценки цереброваскулярной ауторегуляции 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 мониторингования состояния пациентов. Нарушения ауторегуляции артериального кровотока у пациентов с гипертонией и при сочетании АГ с коморбидной патологией, сопряженность параметров ауторегуляции со структурными изменениями головного мозга, а также возможность положительных трансформаций при современных методах лечения гипертонии, в настоящий момент оцениваются и будут представлены у срокам окончания разработки технологии и темы исследования.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Современный клинический анализ цереброваскулярных заболеваний: узловые вопросы дифференциальной диагностики и патогенетического лечения // Фарматека. – 2012. – № 7. – С. 87–94.
- 2 Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В. и др. Первичная профилактика инсульта // Качество жизни. Медицина. – 2006. – № 2. – С. 72–77.
- 3 Sakhuja A., Textor S.C., Taler S.J. Uncontrolled hypertension by the 2014 evidence-based guideline: results from NHANES 2011-2012 // Hypertens. – 2015. – Vol. 33, No.3. – P. 644–651.
- 4 Navar-Boggan A.M., Pencina M.J., Williams K. et al. Proportion of US adults potentially affected by the 2014 hypertension guideline // JAMA. – 2014. – Vol. 311, No. 14. – P. 1424–1429.
- 5 Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association // Circulation. – 2016. – Vol. 133, No. 4. – P. 447–454.
- 6 Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 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) // J. Hypertension. – 2013. – Vol. 31, No. 7. – P. 1281–1357.
- 7 Vishram J.K., Borglykke A., Andreassen A.H. et al. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MONica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project // Hypertension. – 2012. – Vol. 60, No. 5. – P. 1117–1123.
- 8 Белова Л.А., Машин В.В., Белов В.Г. и др. Оценка состояния реактивности вен Розенталя у больных гипертонической энцефалопатией при нагрузочном тестировании нитроглицерином // Неврологический вестник. – 2009. – Т. 41, № 3. – С. 32–37.
- 9 Парфенов В.Е., Гайдар Б.В., Семенютин В.Б. Транскраниальная доплерография в нейрохирургии. – Санкт-Петербург : Элби, 2008. – 281 с.
- 10 Park C.W., Sturzenegger M., Douville C.M. et al. Autoregulatory response and CO₂ reactivity of the basilar artery // Stroke. – 2003. – Vol. 34, No. 1. – P. 34–39.
- 11 Maruhashi T., Soga J., Fujimura N. et al. Nitroglycerine-induced vasodilation for assessment of vascular function: a comparison with flow-mediated vasodilation // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2013. – Vol. 33, No. 6. – P. 1401–1408.
- 12 Куликов В.П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний : руководство для врачей, 2-е изд. – М. : Стром, 2011. – 512 с.
- 13 Куликов В.П. Основы ультразвукового исследования сосудов : руководство. – М.: Видар, 2015. – 387 с.

- 14 Silvestrini M., Vernieri F., Pasqualetti P. et al. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis // JAMA. – 2000. – Vol. 283. – P. 2122–2127.
- 15 Matsuura K. Hagiwara N. The pleiotropic effects of ARB in vascular endothelial progenitor cells // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2011. – Vol. 9, No. 2. – P. 153-157.
- 16 Патофизиология: 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.
- 17 Лелюк, В.Г., Лелюк С.Э. Церебральное кровообращение и артериальное давление. – М.: 2004. – 304 с.
- 18 Jeong S.M. , Kim S.O. , DeLorey D.S. et al. Lack of correlation between cerebral vasomotor reactivity and dynamic cerebral autoregulation during stepwise increases in inspired CO2 concentration // J. Appl. Physiol. (1985). – 2016. – Vol. 120, No. 12. – P. 1434–1441.
- 19 Goode S.D., Krishan S., Alexakis C. et al. Precision of cerebrovascular reactivity assessment with use of different quantification methods for hypercapnia functional MR imaging // AJNR Am. J. Neuroradiol. – 2009. – Vol. 30, No. 5. – P. 972–977.
- 20 Sabayan B., J. van der Grond, Westendorp R.G. et al. Cerebral blood flow and mortality in old age A 12-year follow-up study // Neurology. – 2013. – Vol. 81, No. 22. – P. 1922–1929.

ПУБЛИКАЦИИ АГ ЗА 2017 ГОД

1. Пекарский С.Е., Баев А.Е., Мордовин В.Ф., Попов С.В. Интервенционное лечение артериальной гипертонии: эффективная оптимизация метода ренальной денерваций. – Томск. – ООО Компания «Милон», 2017. – 222 с.
2. Pekarskiy S.; Baev A.; Mordovin V.; Semke.; Ripp T.; Falkovskaya A.; Lichikaki.; Sitkova E.; Zubanova I.; Popov S.. Denervation of the distal renal arterial branches vs. conventional main renal artery treatment: a randomized controlled trial for treatment of resistant hypertension. // J. of Hypertension. – 2017. – Vol. 35. – Issue 2. – p 369–375. – doi: 10.1097/HJH.0000000000001160
3. J. Davies, S. Pekarskiy. Promising studies on renal denervation in the entire length of the main artery, as well as treatable branches, including accessories // Confluence (Concepts and opinions in interventional cardiovascular medicine). - 2017. – No. 14. – P. 22-26.
4. Pekarskiy, S; Baev, A; Mordovin, V; Semke, G; Ripp, T; Falkovskaya, A; Sitkova, E; Lichikaki, V; Popov, S. Denervation of the distal renal arterial branches versus conventional main renal artery treatment: a randomised controlled trial for treatment of resistant hypertension // J. of Hypertension. – 2016. – Vol. 34. - Issue 12.
5. Baev A., Pekarskiy S., Mordovin V., Ripp T., Falkovskaya A., Semke G., Lichikaki V., Popov S. A study of distal renal denervation vs. conventional mode of the intervention for treatment of resistant hypertension: an update // Abstract Book of 2017 Annual meeting of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)
6. Ripp T., Mordovin V., Ripp E., Rebrova N., Pekarskiy S., Falkovskaya A., Lichikaki V., Sitkova E., Zyubanova I. Relationships of blood pressure and circadian rhythm with vascular reactivity for hypertensive patients // J. of Hypertension. – 2017. – Vol. 35. – e136-137.
7. Ripp T., Mordovin V., Ripp E., Rebrova N., Semke G., Pekarskiy S., Falkovskaya A., Popov S. Long-term observations of kidney blood flow after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension // J. of Hypertension. – 2017. – Vol. 35. – e128-e129.
8. Ripp T., Mordovin V., Ripp E., Rebrova N., Semke G., Pekarskiy S., Falkovskaya A., Popov S.. New classification of cerebrovascular reactivity disorders and the frequency of occurrence for these different types // J. of Hypertension. – 2017. – Vol. 35. – e324.
9. Pekarskiy S., Baev A., Mordovin V., Semke G., Ripp T., Falkovskaya A., Lichikaki V., Kuzmichkina M., Triss S., Popov S. Continuation of a randomized double-blind controlled trial of distal renal denervation versus conventional mode of the intervention for treatment of resistant hypertension // J. of Hypertension. – 2017. – Vol. 35. – e129.
10. Lichikaki V., Mordovin V., Pekarskiy S., Ripp T., Falkovskaya A., Semke G., Baev A., Lishmanov Y., Efimova N., Sitkova E. Use of 99 m tc-hmpao brain spect on patients with resistant hypertension to assess the safety of renal denervation // J. of Hypertension. – 2017. – Vol. 35. – e213-e214.
11. Falkovskaya, V. Mordovin, S. Pekarskiy, G. Semke, T. Ripp, I. Zyubanova, V. Lichikaki, A. Gusakova. Adipokines in resistant hypertension with or without type 2 diabetes mellitus // J. of Hypertension. – 2017. – Vol. 35. – e217.
12. Falkovskaya, V. Mordovin, S. Pekarskiy, G. Semke, T. Ripp, I. Zyubanova, V. Lichikaki, A. Baev, T. Ryabova. Renal hemodynamics after renal denervation in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus // J. of Hypertension. – 2017. – Vol. 35. – e216.
13. Falkovskaya, V. Mordovin, S. Pekarskiy, G. Semke, T. Ripp, I. Zyubanova, V. Lichikaki, A. Baev, A. Gusakova. Influence of renal denervation on renal function in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus after 2 years follow-up // J. of Hypertension. – 2017. – Vol. 35. – e216.
14. Mordovin V., Falkovskaya A., Pekarskiy S., Semke G., Ripp T., Zyubanova I., Lichikaki V., Baev A. Effect of renal denervation on blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus after a 2 years follow-up. // J. of Hypertension. – 2017. – Vol. 35. – e209-210.
15. N. Rebrova, O. Sarkisova, T. Ripp, I. Bogomolova, E. Anisimova, V. Mordovin, R. Karpov. Effect of lisinopril on cerebrovascular reactivity in hypertensive patients with rheumatoid arthritis // J. of Hypertension. – 2017. – Vol. 35. – e324.

16. Falkovskaya A., Mordovin V., Pekarskiy S., Semke G., Ripp T., Zyubanova I., Lichikaky V., Gusakova A., Sitkova E., Baev A., Manukyan V. Activity of renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic patients with resistant hypertension and its change after sympathetic renal denervation. // Abstract book VIII international congress «Cardiology at a crossroad of sciences» in conjunction with XII International Symposium of Echocardiography and Vascular Ultrasound, XXIV Annual International Conference «Cardiology Update». – Tuymen., 2017. – May 24-26. – P.303.
17. Личикаки В.А., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Семке Г.В., Баев А.Е. Достижение целевых уровней артериального давления у больных с резистентной гипертензией после ренальной денервации. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: Материалы форума. – М., 2017. – С. 180.
18. Реброва Н.В., Саркисова О.Л., Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Карпов Р.С., Анисимова Е.А., Богомолова И.И. Динамика показателей цереброваскулярной реактивности и сосудистой жесткости на фоне терапии лизиноприлом у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: Материалы форума. – М., 2017. – С. 247-248.
19. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Рипп Е.Г., Реброва Н.В., Семке Г.В., Пекарский С.Е., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А., Зюбанова И.В. Уровень и суточный ритм артериального давления и нарушения васкулярной реактивности у пациентов с артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: Материалы форума. – М., 2017 – С. 248-249.
20. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Рипп Е.Г., Семке Г.В., Пекарский С.Е., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Зюбанова И.В. Органопротекция ренальной денервации, что известно и первые отдаленные результаты // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: Материалы форума. – М., 2017. – С. 249-250.
21. Семке Г.В., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю. Предикторы развития мозговых инсультов у больных артериальной гипертензией по данным проспективного наблюдения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: Материалы форума. – М., 2017. – С.264-265
22. Семке Г.В., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Усов В.Ю. Церебропротективная эффективность некоторых антигипертензивных препаратов по данным нейровизуализирующих исследований // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: Материалы форума. – М., 2017. – С. 265-266.
23. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Зюбанова И.В., Гусакова А.М., Баев А.Е., Манукян М.А. Резистентная артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа: особенности фенотипа // Ж. Кардиоваскулярная терапия и профилактика: Материалы форума. – М., 2017. – С. 292.
24. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Зюбанова И.В., Гусакова А.М., Баев А.Е., Давыдова Н.А. Влияние ренальной денервации на функциональное состояние почек у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа: результаты 2-х летнего наблюдения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: Материалы форума. – М., 2017. – С. 293.
25. Рипп Т. М., Мордовин В. Ф., Рипп Е. Г., Семке Г. В., Пекарский С. Е., Фальковская А. Ю., Реброва Н. В., Попов С. В.. Возможные классификационные признаки нарушений артериальной реактивности мозгового кровотока у пациентов с артериальной гипертензией // Тезисы XIII Всероссийского ФОРУМА «Артериальная гипертензия 2017 как междисциплинарная проблема». – Уфа, 22-24 марта 2017. – С. 26.
26. Реброва Н. В., Анисимова Е. А., Рипп Т. М., Мордовин В. Ф., Карпов Р. С., Саркисова О. Л., Богомолова И. И. Влияние терапии амлодипином на показатели цереброваскулярной реактивности и сосудистой жесткости у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом // Тезисы XIII Всероссийского ФОРУМА «Артериальная гипертензия 2017 как междисциплинарная проблема». – Уфа, 22-24 марта 2017. – С. 33
27. Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Семке Г. В., Рипп Т. М., Зюбанова И. В., Личикаки В.А., Гусакова А. М. Некоторые механизмы антигипертензивной эффективности

ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензии, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа: результаты 2-х летнего наблюдения // Тезисы XIII Всероссийского ФОРУМА «Артериальная гипертензия 2017 как междисциплинарная проблема». – Уфа, 22-24 марта 2017. – С. 39.

28. Рипп Т. М., Мордовин В. Ф., Рипп Е. Г., Реброва Н. В., Пекарский С. Е., Фальковская А. Ю., Попов С. В. Нарушения реактивности артерий головного мозга у пациентов с артериальной гипертензией // Тезисы XIII Всероссийского ФОРУМА «Артериальная гипертензия 2017 как междисциплинарная проблема». – Уфа, 22-24 марта 2017. – С. 62.

29. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Рипп Е.Г., Семке Г.В., Попов С.В. Нарушения резерва и ауторегуляции мозгового кровотока в условиях гипероксии с использованием ультразвуковых технологий, новая классификация нарушений // Тезисы докладов VIII международный конгресс «КАРДИОЛОГИЯ НА ПЕРЕКРЕСТКЕ НАУК» совместно с XII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIV Ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». – Тюмень, 24–26 мая 2017. – С. 242-243.

30. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Рипп Е.Г., Семке Г.В., Попов С.В. Нарушения резерва и ауторегуляции мозгового кровотока в условиях гиперкапнии при транскраниальной доплерографии, классификация нарушений // Тезисы докладов VIII международный конгресс «КАРДИОЛОГИЯ НА ПЕРЕКРЕСТКЕ НАУК» совместно с XII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIV Ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». – Тюмень, 24–26 мая 2017. – С. 243-245.

31. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Личикаки В.А., Зюбанова И.В., Ситкова Е.С., Гусакова А.М., Баев А.Е., Манукян М.А. Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа, и её изменение под влиянием симпатической ренальной денервации // Тезисы докладов VIII международного конгресса «КАРДИОЛОГИЯ НА ПЕРЕКРЕСТКЕ НАУК» совместно с XII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIV Ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». – Тюмень, 24 -26 мая 2017. – С. 303.

32. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т., Семке Г.В., Зюбанова И.В., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Баев А.Е., Сухарева А.Е., Гусакова А.М. Органо-протективные эффекты ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа // Тезисы республиканской научно-практической конференции с международным участием «Первоочередные задачи развития кардиологии и кардиохирургии в Узбекистане». – Ташкент, 25–26 мая 2017. –// Кардиология Узбекистана – 2017. – № 2 — С.125.