

На правах рукописи

Кузнецова Дарья Владимировна

**ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ И КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ
РЕАКТИВНОСТЬ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В
ЮНОШЕСКОМ ВОЗРАСТЕ**

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск - 2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Куликов Владимир Павлович

Официальные оппоненты:

руководитель лаборатории
экспериментальной кардиологии
ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН,
доктор медицинских наук, профессор

Маслов Леонид Николаевич

директор ГАОУ ДПО НСО «Новосибирский
центр повышения квалификации
работников здравоохранения»,
доктор медицинских наук, профессор

Антонов Александр Рудольфович

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук

Защита состоится «__» _____ 2014 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.01 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Автореферат разослан «_____» _____ 2014 г.

Ученый секретарь

Петрова Ирина Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Артериальная гипертензия (АГ) занимает первое место по вкладу в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и является фактором риска цереброваскулярных заболеваний, в том числе мозгового инсульта [Mancia G. et al., 2007; Kearney P.M. et al., 2005; Martiniuk A.L. et al., 2007].

Одним из важных звеньев патогенеза мозгового инсульта при АГ является нарушение цереброваскулярной реактивности с дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатационных реакций [Cipolla M.J., 2009; Faraco G., Iadecola C., 2013; Pires P.W. et al., 2013]. Поэтому исследование цереброваскулярной реактивности на CO_2 (ЦВР $_{\text{CO}_2}$) позволяет прогнозировать риск инсульта [Schoof J. et al., 2007; Reinhard M. et al., 2008]. Под ЦВР $_{\text{CO}_2}$ понимается высокочувствительная реакция скорости мозгового кровотока (МК) на увеличение (гиперкапния) и снижение (гипокапния) артериального P_{CO_2} [Ainslie P.N., Duffin J., 2009]. Однако при оценке ЦВР $_{\text{CO}_2}$ гиперкапния приводит к повышению системного артериального давления (АД) [Shoemaker J.K., Vovk A., Cunningham D.A., 2002]. Рост АД, в свою очередь, приводит к повышению церебрального перфузионного давления и увеличению скорости МК. В условиях изменения перфузионного давления постоянство МК обеспечивает церебральная ауторегуляция [Lassen N.A., 1959], но в условиях гиперкапнии ауторегуляция становится неэффективной [Carrera E. et al., 2009]. Вызванное гиперкапнией увеличение АД может усиливать МК [Dumville J. et al., 1998] наряду с прямым вазодилатирующим эффектом CO_2 , что затрудняет оценку ЦВР $_{\text{CO}_2}$ и может приводить к ошибочной интерпретации результатов [Hetzl A. et al., 1999].

При АГ процессы ремоделирования церебральных сосудов, микроангиопатии и эндотелиальной дисфункции могут сопровождаться нарушением ЦВР $_{\text{CO}_2}$. Так, в молодом, среднем и пожилом возрасте при АГ обнаружено снижение ЦВР на гиперкапнию [Maeda H. et al., 1994; Ficzer A. et al., 1997; Serrador J.M. et al., 2005; Hajjar I. et al., 2010] либо сохранность ЦВР на гиперкапнию [Novack P. et al., 1953; Tominaga S. et al., 1976; Oku N. et al., 2005; Claassen J.A., Levine B.D., Zhang R., 2009] и гипокапнию [Novack P. et al., 1953; Tominaga S. et al., 1976]. Эффекты CO_2 на центральную гемодинамику опосредуются симпатической активностью, однако остается не совсем понятным, приводит ли это к усилению влияния гиперкапнии на системное АД и изменению кардиоваскулярного ответа на CO_2 при АГ.

Выявить нарушения функциональной полноценности регуляции системной гемодинамики при АГ позволяет активная ортостатическая проба

(АОП). Так, в ряде работ у лиц с АГ молодого, среднего и пожилого возраста обнаруживается ортостатическая неустойчивость в виде постуральной гипотензии [Barochiner J. et al., 2012; Jones C.D. et al., 2012], гипертензия [Mark A.L., 1990; Vriza O. et al., 1997; Дзизинский А.А. с соавт., 2009], гипо- и гипертензия [Fan X.H. et al., 2010, 2011]. Возникновение ортостатической гипо- и/или гипертензии при этом ассоциируют с повышенным сердечно-сосудистым [Jones C.D. et al., 2012] и цереброваскулярным риском [Kario K. et al., 2002; Fan X.H. et al., 2010, 2011]. Но во всех вышеназванных работах исследовали реакцию системного АД не ранее 1-й мин ортостаза. С появлением методики измерения АД «от сокращения к сокращению» стало возможным исследование начальных реакций в первые 5-30 секунд ортостаза с помощью АОП [Wieling W. et al., 2007]. Причем очень важно исследовать начальную реакцию на ортостаз не только системного АД, но и МК для выявления цереброваскулярных изменений.

Степень разработанности темы исследования. Механизмы и закономерности цереброваскулярной и кардиоваскулярной реактивности на CO_2 наиболее полно отражены в работах зарубежных авторов: R. Aaslid, P.N. Ainslie, J.A. Claassen, J. Duffin, J. Fisher, S.S. Kety, T.M. Markwalder, D.W. Richardson, E.B. Ringelstein, J.K. Shoemaker, C.K. Willie., Y.S. Zhu и других. Лишь некоторые из них (J.A. Claassen, J. Duffin, J. Fisher, A. Hetzel, R. Zhang) изучали влияние CO_2 -индуцированного изменения системного АД на показатели ЦВР $_{\text{CO}_2}$. Но проблема оценки ЦВР на гиперкапнию и гипокapнию, не зависящей от системного АД, остается нерешенной.

Изучением закономерностей изменения ЦВР $_{\text{CO}_2}$ при АГ занимались С.Э. Лелюк, Т.М. Рипп, А.В. Сафроненко, J.A. Claassen, A. Ficzero, S. Fujishima, I. Najjar, M. Ivankovic, K. Kario, E. Katona, H. Maeda, L.S. Malatino, P. Novack, N. Oku, M.A. Ostrovskaya, D. Pall, J.M. Serrador, S. Tominaga, L.J. Wong и другие. Но данные их исследований противоречивы, а ЦВР $_{\text{CO}_2}$ при АГ в юношеском возрасте изучена недостаточно. При этом кардиоваскулярную реактивность на CO_2 у пациентов с АГ в юношеском возрасте ранее не исследовали.

Достаточно полно исследованы изменения кардиоваскулярной реактивности на ортостаз при АГ. Постуральная неустойчивость при АГ показана А.А. Дзизинским, J. Barochiner, K. Eguchi, X.H. Fan, C.D. Jones, K. Kario, A. Lagi, A.L. Mark, E. Naschitz, O. Vriza. Закономерности изменения цереброваскулярной реактивности на ортостаз при АГ изучены значительно меньше. Начальные кардиоваскулярные и цереброваскулярные реакции на ортостаз при АГ исследовали лишь А.Н. Рогоза, L.A. Lipsitz, J.M. Serrador. Но при АГ в юношеском возрасте начальные ортостатические реакции системной и церебральной гемодинамики одновременно ранее не исследовали.

Все вышеизложенное предопределило цель настоящего исследования.

Цель исследования: выявить закономерности нарушения цереброваскулярной и кардиоваскулярной реактивности на гиперкапнию, гипокапнию и ортостаз при артериальной гипертензии в юношеском возрасте.

Задачи исследования:

1. Исследовать кардиоваскулярную реакцию на углекислый газ и оценить роль системного артериального давления в изменении скорости мозгового кровотока при гиперкапнии и гипокапнии.
2. Оценить цереброваскулярный резерв у юношей с артериальной гипертензией с помощью гиперкапнического и гипокапнического тестов.
3. Оценить реакцию системной гемодинамики на гиперкапнию и гипокапнию у юношей с артериальной гипертензией.
4. Выявить нарушения начальной и продолжительной реакции системной гемодинамики на активную ортостатическую нагрузку у юношей с артериальной гипертензией.
5. Оценить начальную и продолжительную реакцию мозгового кровотока на активную ортостатическую нагрузку у юношей с артериальной гипертензией.

Научная новизна.

Впервые установлены пороговые значения альвеолярного P_{CO_2} при гиперкапнии и гипокапнии, при достижении которых изменение системного артериального давления обуславливает увеличение индексов цереброваскулярной CO_2 -реактивности.

Впервые при артериальной гипертензии в юношеском возрасте показано изменение реакции диастолического артериального давления на продолжительную гиперкапническую нагрузку в виде его постепенного снижения до исходного значения после предварительного повышения.

Впервые при артериальной гипертензии в юношеском возрасте обнаружено нарушение начальной ортостатической реакции системного артериального давления в виде большей выраженности диастолической гипотензии.

Впервые у юношей с артериальной гипертензией показана начальная ортостатическая реакция кровотока в средних мозговых артериях, аналогичная здоровым юношам, что характеризует сохранность церебральной ауторегуляции.

Теоретическая значимость работы.

Расширено представление о механизмах цереброваскулярной реактивности на CO₂: показана роль системного артериального давления в изменении цереброваскулярной CO₂-реактивности при гиперкапнии и гипокапнии.

Установлена закономерность изменения цереброваскулярной CO₂-реактивности при артериальной гипертензии в юношеском возрасте в виде снижения вазоконстрикторного резерва при сохраненном вазодилатационном резерве.

Установлена закономерность нарушения кардиоваскулярной реактивности на ортостаз при артериальной гипертензии в юношеском возрасте в виде большей выраженности начальной диастолической гипотензии.

Практическая значимость работы.

Разработан и внедрен способ оценки цереброваскулярной CO₂-реактивности, не зависимой от системного артериального давления.

Для оценки нарушений цереброваскулярной CO₂-реактивности при артериальной гипертензии в юношеском возрасте, наряду с гиперкапническим тестом, более полезно исследовать сосудистую мозговую реактивность на гипокапнию.

Для исследования рефлекторных гемодинамических реакций при артериальной гипертензии в юношеском возрасте необходимо проводить активную ортостатическую пробу с обязательной оценкой реакции системного артериального давления в течение первых 30 с ортостаза.

Методология и методы исследования.

Методологической основой диссертационного исследования послужил диалектический метод познания в медицине, базирующийся на системном подходе в изучении функционирования живого организма. При проведении данного исследования в комплексе применялись общие и специальные методы научного познания. Были использованы теоретико-эмпирические общенаучные методы: анализа и синтеза, индукции и дедукции, моделирования, научной абстракции, а также метод статистической обработки. Из методов естественнонаучных исследований применялись наблюдение, измерение, эксперимент и сравнение. Были использованы специальные методы инструментальной и функциональной диагностики.

Положения, выносимые на защиту:

1. Установлен порог и латентность реакции системного артериального давления на гиперкапнию и гипокапнию, при достижении которых существенно изменяется реакция мозгового кровотока на CO₂.
2. Изменение цереброваскулярной CO₂-реактивности у юношей с артериальной гипертензией заключается в снижении вазоконстрикторного резерва при сохраненном вазодилатационном резерве.
3. Изменение кардиоваскулярной реакции на ортостаз у юношей с артериальной гипертензией заключается в большей выраженности начальной диастолической гипотензии.

Степень достоверности и апробации результатов. Материалы диссертации были доложены и обсуждены на заседаниях кафедры патофизиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Алтайского государственного медицинского университета (2012-2014 гг.); на конференции, посвященной Дню российской науки в Алтайском государственном медицинском университете 9 февраля 2012 г.; на I, II и III Всероссийских научно-практических конференциях молодых ученых по профилактике и лечению ССЗ (г. Барнаул) 14-15 мая 2012 г., 1 марта 2013 г. и 20 марта 2014г.; на VII Сибирском съезде физиологов (г. Красноярск) 27-29 июня 2012 г.; на VI Съезде специалистов ультразвуковой диагностики Сибири (г. Новосибирск) 17-19 октября 2012 г.; на XIV и XV конференции «Молодежь – Барнаулу» 19-24 ноября 2012 г. и 11-20 ноября 2013 г.; на III итоговой конференции Научного общества молодых ученых и студентов Алтайского государственного медицинского университета 20-22 мая 2013 г. и на V Съезде кардиологов Сибирского федерального округа (г. Барнаул) 10-11 октября 2013 г.

Внедрение результатов исследования. Материалы диссертации используются в учебном процессе на курсе патофизиологии и на циклах усовершенствования врачей «Цветовое дуплексное сканирование в диагностике заболеваний сосудов» на кафедре патофизиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Алтайского государственного медицинского университета. Материалы диссертации внедрены в практическую работу поликлиники Алтайского государственного медицинского университета «Консультативно-диагностический центр». Получено положительное решение о выдаче патента на способ оценки цереброваскулярной реактивности (форма № 01 ИЗ-2011 о выдаче патента на изобретение, заявка № 2012129125 от 10.07.2012 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ и 1 статья – в зарубежном рецензируемом журнале, цитируемом Index medicus, MEDLINE и PubMed.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, главы с описанием результатов исследований, обсуждения результатов, выводов, заключения, списка литературы и приложения. Работа изложена на 131 странице машинописного текста, иллюстрирована 15 таблицами и 21 рисунком. Список литературы содержит 212 цитируемых источников, из которых 13 – отечественных и 199 – зарубежных авторов.

Личный вклад автора. Автором сформулированы цели и задачи исследования, выводы и основные положения, выносимые на защиту. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с целью и задачами работы было обследовано 48 добровольцев в возрасте 18–25 лет. Согласно возрастной классификации Всемирной организации здравоохранения (2012 г.) данный возраст соответствует юношескому возрасту.

Для установления закономерностей ЦВР_{CO₂} и оценки влияния системного АД на МК при гиперкапнии и гипокапнии обследовали 11 (шесть юношей и пять девушек) здоровых некурящих добровольцев. Все испытуемые не предъявляли каких-либо жалоб со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой системы и имели нормальное АД (систолическое АД (САД) в пределах 100-139 мм рт.ст. и диастолическое АД (ДАД) в пределах 60-89 мм рт.ст.).

Для выявления изменений цереброваскулярной и кардиоваскулярной реакции на гиперкапнию, гипокапнию и ортостаз при АГ было обследовано 20 юношей с АГ (группа юношей с АГ) и 23 здоровых юноши (группа здоровых юношей), в число которых вошли уже обследованные шесть здоровых юношей.

Группу здоровых юношей составили добровольцы, не предъявлявшие каких-либо жалоб и не состоящие на диспансерном учете по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов дыхания. На момент исследования все здоровые добровольцы имели нормальное АД и не принимали каких-либо лекарственных средств.

В группу юношей с АГ вошли юноши, наблюдавшиеся в студенческой поликлинике по поводу АГ, которые на момент исследования не принимали гипотензивных и антигипертензивных лекарственных препаратов. У 11 юношей была диагностирована гипертоническая болезнь I стадии, степень АГ 1; у пяти юношей – гипоталамический синдром, АГ 1 степени; у четырех юношей – нейрциркуляторная дистония по гипертоническому типу. Диагнозы были установлены терапевтом и эндокринологом поликлиники на основании рекомендаций Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2008г.) и Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Исследовали параметры церебральной гемодинамики с помощью билатерального транскраниального доплерографического мониторинга с капнографией (Ангиодин-Универсал, БИОСС, Россия). Оценивали среднюю по времени максимальную скорость кровотока в М1 сегменте средней мозговой артерии (СМА) с обеих сторон (time-adjusted maximum arterial velocity, ТАМХ прСМА и левСМА, см/с), а также индекс резистентности Пурсело (resistivity index, RI прСМА и левСМА, у.е.). Использовали 2-МГц импульсно-волновые ультразвуковые зонды, закрепленные в области средних темпоральных акустических окон с обеих сторон с помощью специального головного шлема. Капнографический контроль осуществляли с помощью инфракрасного капнографического модуля, встроенного в Ангиодин-Универсал (OEM module, Oridion Systems Ltd, Израиль), с оценкой парциального давления CO_2 в конце выдоха (end-tidal partial pressure of CO_2 , P_{ETCO_2} , мм рт. ст.).

Параметры системной гемодинамики исследовали с помощью непрерывного неинвазивного измерения АД «от сокращения – к сокращению» методом пальцевой фотоплетизмографии (CNAР Monitor 500, CNSystems, Австрия), на правом среднем или указательном пальце. Мониторировали САД, ДАД и среднее гемодинамическое АД (СрАД, мм рт. ст.), а также пульс (уд./мин).

Сатурацию артериальной крови кислородом (SpO_2 , %) измеряли методом пульсоксиметрии (BPM-200, Biosys, Корея).

Для выявления нарушения реактивности на CO_2 при АГ исследовали реакцию системной гемодинамики и скорости МК у 14 юношей с АГ и 12 здоровых юношей. При оценке реактивности на CO_2 добровольцы прошли три этапа исследования: нормовентиляция, возвратное дыхание и гипервентиляция. На первом этапе нормовентиляции добровольцы в течение пяти минут дышали комнатным воздухом, в течение которого регистрировали исходные данные в покое. Вторым этапом было возвратное дыхание, с помощью которого

создавали состояние гиперкапнии. Для этого испытуемые дышали через дыхательный контур («Карбоник 01», ООО НПК «Карбоник», Россия) с дополнительным объемом мертвого пространства 1000 мл в течение 10 минут. После возвратного дыхания следовал 5-минутный отдых, в течение которого гемодинамические параметры, мозговой кровоток и капнограмма возвращались к исходным значениям. Затем следовал этап гипервентиляции, с помощью которой создавали состояние гипокапнии. Для этого испытуемых просили в течение двух минут дышать глубоко и часто, совершая один дыхательный цикл за две секунды. Данные системной и церебральной гемодинамики регистрировали каждые 10 секунд каждого из этапов пробы. Для каждого добровольца рассчитывалось среднее значение параметров за исходный период нормовентиляции. Рассчитывали индекс $ЦВР_{CO_2}$ как процент изменения скорости кровотока в СМА на 1 мм рт. ст. P_{ETCO_2} при гиперкапнии ($ЦВР_{гипер}$) и гипокапнии ($ЦВР_{гипо}$) относительно нормовентиляции.

АОП проводили 14 юношам с АГ и 13 здоровым юношам. После предварительного 10-минутного отдыха испытуемые находились в положении сидя с поддержкой на уровне голеней и спины в течение пяти минут. Затем добровольцы самостоятельно быстро без задержки переходили в положение стоя. В ортостазе находились в течение 10 мин расслабленно без напряжения мышц. Оценивали начальные гемодинамические реакции в первые 30 с от начала ортостатики как изменения параметров каждые 3 с относительно исходного положения, а также их максимальные сдвиги. Критериями начальной ортостатической гипотензии (НОГ) считали преходящее снижение ДАД более 20 мм рт. ст. и/или САД более 40 мм рт. ст. [Wieling W., 2007]. Для оценки ауторегуляции МК рассчитывали индекс ауторегуляции (ИАР) как отношение изменения TAMX в СМА к соответствующему процентному изменению СрАД [Lipsitz L.A., 2000]. Оценивали продолжительную цереброваскулярную и кардиоваскулярную реакцию в течение 10 мин ортостаза. Изменения параметров вычисляли как разность значений при исходном положении и каждую минуту в ортостазе.

Добровольцы были проинформированы о протоколах исследования и используемых приборах и дали письменное согласие на участие в исследовании. Исследования соответствовали стандартам, установленным в Хельсинкской декларации. Все испытуемые получили указание за 12 часов перед исследованиями воздержаться от употребления кофеина и алкогольных напитков, за 4 часа воздержаться от приема пищи и выполнения какой-либо активной деятельности, а также не курить в день исследования.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ STATISTICA

6.0 (StatSoft Inc, Tulsa, Oklahoma, США). Проверку распределения на нормальность проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Внутри непараметрических совокупностей значимость различий средних значений определяли критерием Уилкоксона. Внутри параметрических совокупностей использовали однофакторную ANOVA с поправкой по Бонферрони для оценки изменения параметров. Различия признаков между непараметрическими совокупностями оценивали с помощью U критерия Манна-Уитни, непараметрической ANOVA Краскела-Уоллиса, точного двустороннего критерия Фишера. Для выявления взаимосвязи между показателями использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Данные непараметрических совокупностей представлены в виде медиан (Me) и квартилей (25 и 75%), параметрических – в виде средней арифметической (M) и стандартного отклонения (SD). Для всех тестов статистически достоверными считались различия, уровень значимости которых отвечал условию $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

При проведении гиперкапнического и гипокапнического тестов у здоровых добровольцев мы ставили цель не только оценить цереброваскулярную и кардиоваскулярную реактивность на CO_2 , но и определить влияние системного АД на скорость МК и ЦВР $_{CO_2}$ при проведении тестов. Так, при возвратном дыхании ТАМХ левой и правой СМА значимо увеличивались на 6,6 (SD 4,3) и 6,8 (SD 5,0) см/с, соответственно, уже в первые 10 с вместе со значимым приростом P_{ETCO_2} . В то время как СрАД начинало значимо повышаться на 4,1 (SD 3,8) мм рт. ст. с 30-й с гиперкапнии и значимо снижаться на 6,8 (SD 4,9) мм рт. ст. – с 20-й с гипокапнии. По данным ANOVA повышение P_{ETCO_2} более 43 мм рт. ст. и снижение его более 26 мм рт. ст. сопровождаются изменением СрАД (рис. 1). Post-hoc анализ показал, что прирост P_{ETCO_2} на 8,9 (SD 1,8) мм рт. ст. при гиперкапнии сопровождался значимым увеличением СрАД, а снижение P_{ETCO_2} на 7,1 (SD 3,8) мм рт. ст. при гипокапнии – уменьшением СрАД.

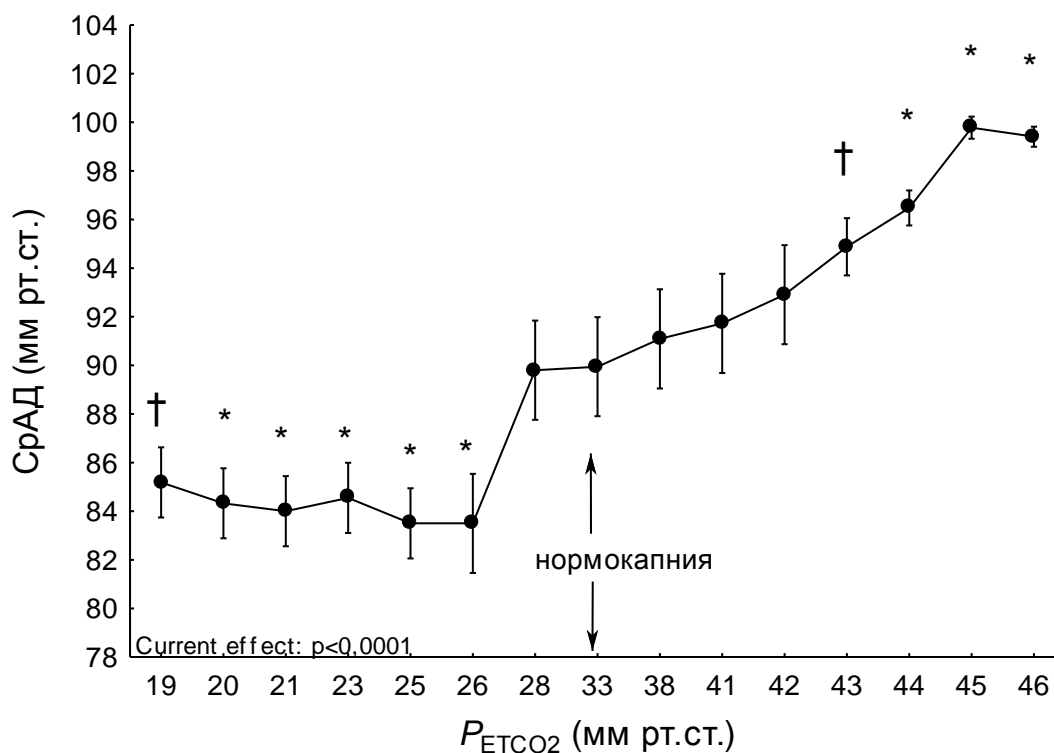


Рисунок 1 Влияние уровня P_{ETCO_2} на значение среднего гемодинамического АД

* – $p < 0,01$ и † – $p < 0,05$ против нормокапнии 33 мм рт. ст. P_{ETCO_2} .

При исследовании влияния P_{ETCO_2} на $ЦВР_{CO_2}$ обнаружено, что при достижении пороговых значений P_{ETCO_2} для СрАД $ЦВР_{CO_2}$ значительно повышалась. Так, после достижения 43 мм рт. ст. P_{ETCO_2} $ЦВР_{гипер}$ повышалась с 2,3 (SD 1,4) %/мм рт. ст. до 3,3 (SD 1,2) %/мм рт. ст. ($p < 0,01$) (рис. 2), а при достижении 26 мм рт. ст. P_{ETCO_2} $ЦВР_{гипо}$ повышалась с -3,6 (SD 2,5) %/мм рт. ст. до -5,9 (SD 3,9) %/мм рт. ст. ($p < 0,01$) (рис. 3).

Таким образом, в пределах прироста P_{ETCO_2} на 8,9 (SD 1,8) мм рт. ст. и снижения на 7,1 (SD 3,8) мм рт. ст. системное АД остается стабильным и значения индексов $ЦВР_{CO_2}$ в этих пределах будут отражать сосудистую мозговую реактивность на CO_2 , на зависимую от АД.

При исследовании параметров системной и церебральной гемодинамики было обнаружено, что в покое у юношей с АГ скорость МК не отличается от таковой у здоровых юношей при значимом повышении системного АД (табл. 1). Объяснить это можно действием церебральной статической ауторегуляции, поддерживающей постоянство церебрального кровотока в условиях повышенного системного АД [Pires P.W. et al., 2013].

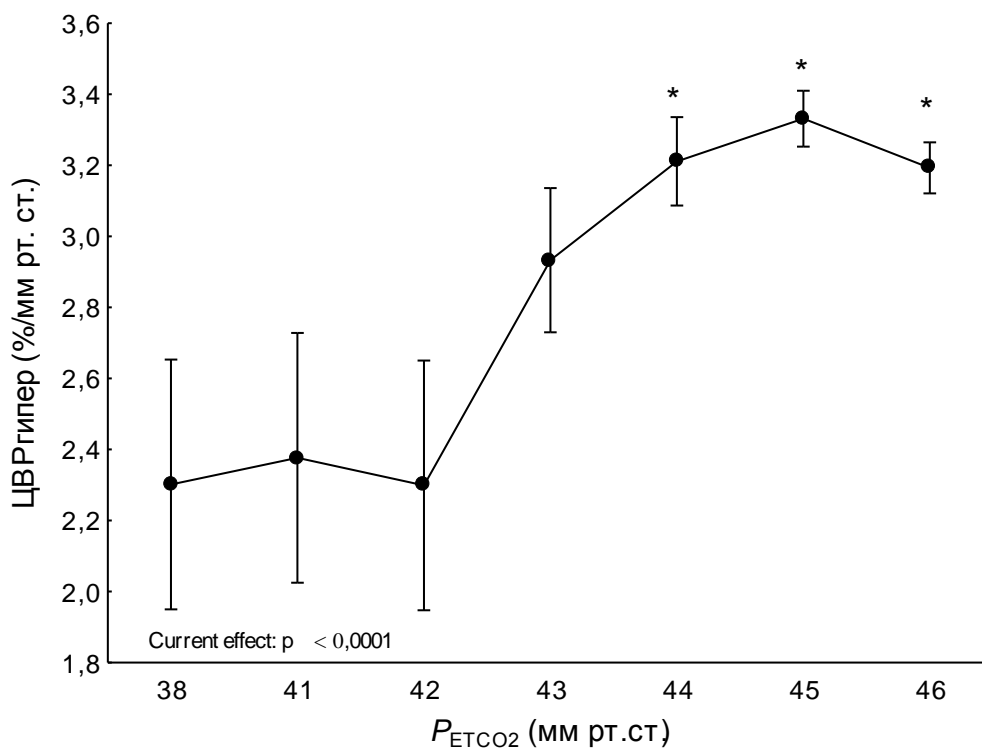


Рисунок 2 Влияние уровня P_{ETCO_2} на значение ЦВРгипер при возвратном дыхании

* – $p < 0,01$ против 38, 41 и 42 мм рт. ст. P_{ETCO_2} .

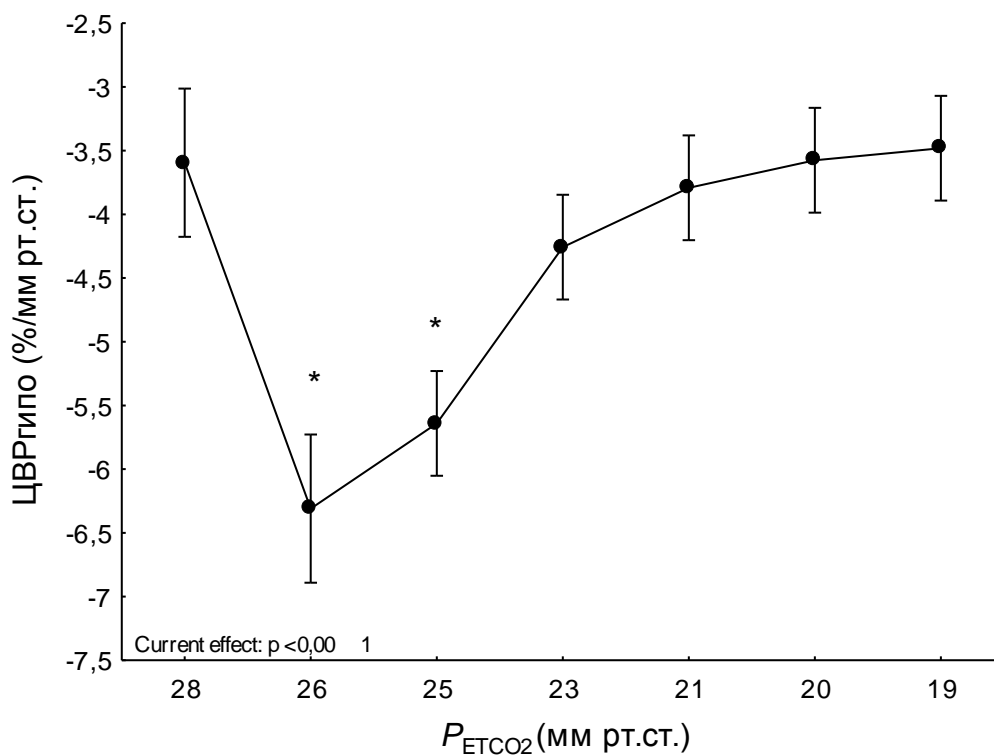


Рисунок 3 Влияние уровня P_{ETCO_2} на значение ЦВРгипо при гипервентиляции

* – $p < 0,01$ против 28 и 23, 21, 20, 19 мм рт. ст. P_{ETCO_2} .

У юношей с АГ возвратное дыхание приводило к повышению P_{ETCO_2} и снижению SpO_2 , а гипервентиляция – к снижению P_{ETCO_2} и повышению SpO_2 , аналогичным здоровым юношам (табл. 1). При гиперкапнии у юношей с АГ возникало увеличение системного АД и учащение пульса, при гипокапнии – снижение системного АД и учащение пульса. Выраженность реакции системной гемодинамики и скорости МК на гиперкапнию и гипокапнию у юношей с АГ и здоровых юношей не различалась (табл. 1).

Таблица 1

Изменения системной гемодинамики, скорости МК, SpO_2 и P_{ETCO_2} при возвратном дыхании и гипервентиляции в группах

Параметры	Исходные данные	Возвратное дыхание	Гипервентиляция
Группа здоровых юношей (n=12)			
САД, мм рт. ст.	121,7 (116,7; 127,4)	134,5 (128,5; 142,5) *	106 (95; 111) *
ДАД, мм рт. ст.	68,5 (63,2; 74,7)	84,5 (73; 87,5) *	58 (48; 64) *
СрАД, мм рт. ст.	85,6 (80,7; 90,0)	101 (90; 107) *	70 (65; 80) *
Пульс, уд/мин	69,6 (64,4; 73,6)	89 (84; 98) *	110 (94; 114) *
ТАМХ левСМА, см/с	60,2 (56,2; 66)	98,4 (85,4; 103,0) *	30,6 (28,7; 33,9) *
ТАМХ прСМА, см/с	58,6 (54,5; 67)	95,4 (85,9; 103,0) *	32,3 (27,5; 35,4) *
P_{ETCO_2} , мм рт. ст.	34,6 (33,5; 35)	49,5 (45,5; 50,5) *	18,5 (14,5; 20) *
SpO_2 , %	98,4 (97,8; 98,9)	94 (92,5; 95,5) *	99 (99; 99) *
Группа юношей с АГ (n=14)			
САД, мм рт. ст.	154,6 (149; 159,3) #	169 (159; 177) *	139 (127; 151) *
ДАД, мм рт. ст.	88,1 (81,1; 91,4) #	96,5 (93; 104) *	70 (66; 97) *
СрАД, мм рт. ст.	109,7 (105,3; 112,8) #	119 (116; 120) *	92,5 (85; 104) *
Пульс, уд/мин	76,2 (70,6; 79,1)	90 (84; 96) *	101 (94; 105) *
ТАМХ левСМА, см/с	70,5 (59,2; 72,7)	107,0 (99,2; 117,0) *	38,3 (34,1; 43,7) *
ТАМХ прСМА, см/с	64,8 (53,6; 71,1)	98,9 (86,7; 110,0) *	36,7 (33,6; 42,1) *
P_{ETCO_2} , мм рт. ст.	34,8 (31,1; 37,1)	47 (46; 48) *	20,5 (20; 22) *
SpO_2 , %	98,2 (97,1; 98,5)	93 (91; 96) *	99 (99; 99) *

Примечания: данные представлены в виде Me (25; 75%); * - $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными в покое в соответствующей группе; # - $p < 0,001$ по сравнению с группой здоровых.

Однако при сопоставимом времени реакции ДАД и СрАД на гиперкапнию у юношей с АГ и здоровых юношей (повышались на 30-40-й с), САД у юношей с АГ значимо повышалось лишь с 3-й мин возвратного

дыхания, тогда как у здоровых юношей – с 30-й с. Кроме того, у юношей с АГ с 5-6-й мин возвратного дыхания ДАД снижалось до исходного значения при нормакапнии, а у здоровых юношей – оставалось повышенным до конца гиперкапнической пробы (рис. 4). Такие изменения реакции системного АД на CO_2 при АГ могут быть обусловлены снижением чувствительности хеморецепторов.



Рисунок 4 Динамика изменения САД, ДАД и СрАД в процентах относительно исходных значений при нормакапнии в течение 10 мин возвратного дыхания у юношей с АГ и здоровых юношей

Гиперкапния у юношей с АГ сопровождалась закономерным увеличением средней скорости кровотока в обеих СМА, а гипокапния – её снижением. Выраженность изменения скорости МК при возвратном дыхании и гипервентиляции у юношей с АГ и здоровых юношей не различалась (табл. 1). Но при исследовании ЦВР на CO_2 , как реакции скорости МК на 1 мм рт. ст. изменения P_{ETCO_2} , было обнаружено снижение ЦВР на гипокапнию у юношей с АГ по сравнению со здоровыми юношами, при этом ЦВР на гиперкапнию в группе юношей с АГ и здоровых юношей не различалась (табл. 2).

Таблица 2

Значения ЦВР на гиперкапнию и гипокапнию юношей с АГ и у здоровых юношей

ЦВР на CO ₂		Группа здоровых юношей	Группа юношей с АГ	MW U test p
ЦВРгипер	левая СМА	3,2 (3,0; 3,4)	3,2 (2,9; 3,6)	0,86
	правая СМА	3,3 (3,0; 3,5)	3,5 (2,9; 3,7)	0,15
	обе СМА	3,3 (3,1; 3,4)	3,4 (2,9; 3,6)	0,61
ЦВРгипо	левая СМА	-3,3 (-3,6; -3,0)	-3,0 (-3,2; -2,8)	0,049
	правая СМА	-3,1 (-3,4; -2,9)	-2,5 (-2,7; -2,3)	0,002
	обе СМА	-3,1 (-3,5; -2,9)	-2,8 (-3,1; -2,5)	0,038

Примечание: данные представлены в виде Me (25; 75%).

Следующим этапом исследования была оценка цереброваскулярной и кардиоваскулярной реактивности на активный ортостаз. В таблице 3 отражены максимальные изменения параметров церебральной и системной гемодинамики в первые 30 с ортостаза у юношей с АГ и здоровых юношей.

Таблица 3

Изменение параметров церебральной и системной гемодинамики в первые 30 с ортостаза по сравнению с положением сидя

	Группа здоровых юношей (n=13) Δ	Группа юношей с АГ (n=14) Δ	MW U test p
САД, мм рт. ст.	-16,3 (-22,1; -14,5)	-23,2 (-23,8; -10,8)	0,38
ДАД, мм рт. ст.	-19,1 (-25,3; -15,9)	-26,1 (-32,3; -22,3)	0,008
СрАД, мм рт. ст.	-18,6 (-24,1; -16,5)	-25,3 (-29,9; -17,7)	0,14
Пульс, уд/мин	29,0 (25,9; 32,3)	26,1 (22,5; 30,5)	0,44
ТАМХ левСМА, см/с	-12,7 (-14,0; -9,2)	-11,4 (-12,7; -9,0)	0,35
ТАМХ прСМА, см/с	-13,6 (-14,2; -8,0)	-12,1 (-12,5; -9,8)	0,29
RI левСМА, у.е.	0,21 (0,19; 0,26)	0,20 (0,13; 0,24)	0,41
RI прСМА, у.е.	0,21 (0,18; 0,25)	0,20 (0,12; 0,28)	0,96
ΔТАМХ левСМА / %ΔСрАД	0,62 (0,44; 0,70)	0,46 (0,39; 0,70)	0,44
Δ ТАМХ прСМА / %ΔСрАД	0,54 (0,42; 0,66)	0,49 (0,40; 0,70)	0,81
ИАР левСМА	-0,08 (-0,29; 0,62)	-0,32 (-0,82; 0,05)	0,13
ИАР прСМА	0,11 (-0,27; 0,56)	-0,19 (-0,27; 0,56)	0,09

Примечания: данные представлены в виде Me (25; 75%); Δ – максимальное изменение параметра относительно исходного значения в положении сидя.

Начальная ортостатическая реакция системной гемодинамики проявлялась в виде транзиторного снижения САД, ДАД и СрАД и увеличения пульса в обеих группах, но у юношей с АГ снижение ДАД было в большей степени, чем у здоровых юношей (табл. 3). В группе юношей с АГ признаки НОГ наблюдались у 11 юношей (79%), что значительно чаще по сравнению с четырьмя юношами (31%) в группе здоровых юношей ($p=0,021$), причем в обеих группах критерием НОГ было снижение только ДАД. Причиной НОГ является несоответствие между минутным объемом сердца и системной вазоконстрикцией, причем за счет снижения последней [Wieling W., 2007].

Реакция мозговой гемодинамики в первые 30 с ортостаза в группах была аналогична и заключалась в транзиторном снижении средней скорости кровотока и повышении сосудистого сопротивления в обеих СМА (табл. 3). Было обнаружено, что при одновременном снижении системного АД и скорости кровотока в СМА, последняя восстанавливалась значительно раньше (рис. 5). Такие изменения церебральной гемодинамики обусловлены срабатыванием динамической церебральной ауторегуляции.

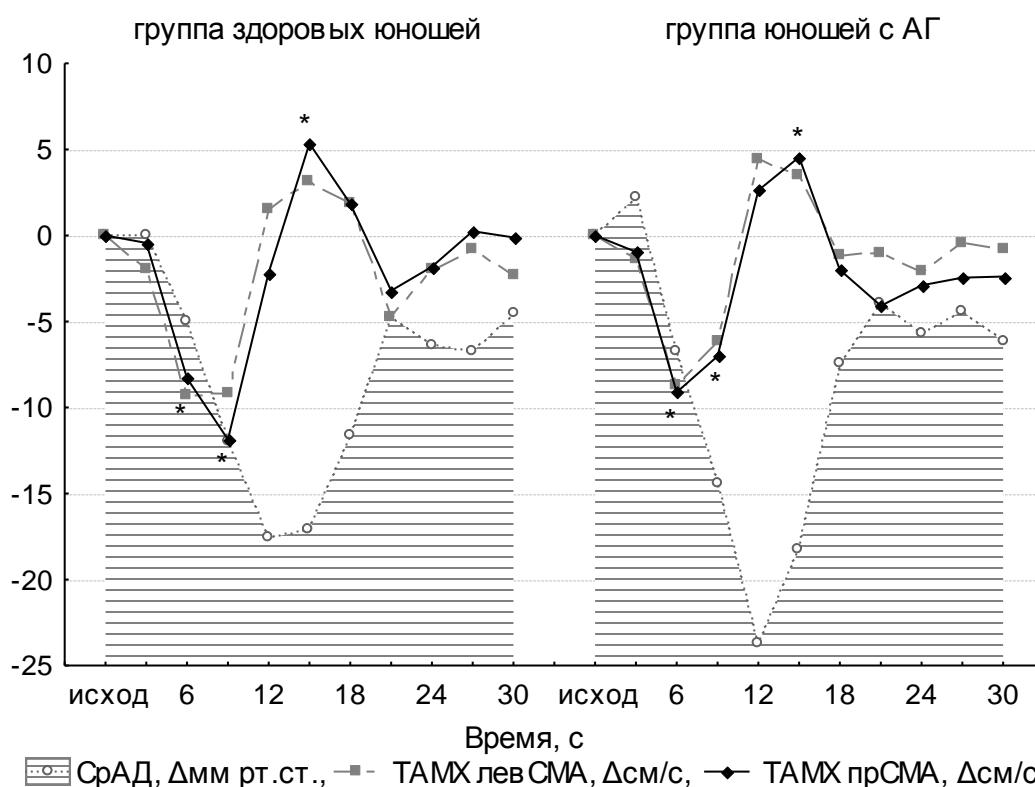


Рисунок 5 Динамика скорости кровотока в СМА и среднего АД в первые 30 с ортостаза у юношей с АГ и здоровых юношей

* – $p < 0,05$ относительно положения сидя в обеих СМА.

Так как в группах динамика скорости МК на фоне транзиторной системной гипотензии была аналогичны (рис. 5), а также ИАР, рассчитываемый

как $\Delta\text{TAMX} / \% \Delta\text{СрАД}$ на 12-й с ортостаза в момент наибольшего снижения ДАД, в группах не различался (табл. 3), можно судить о сохранности церебральной динамической ауторегуляции у юношей с АГ.

В течение всех 10 мин ортостаза в обеих группах происходило сопоставимое значимое снижение САД и учащение пульса. У юношей с АГ наблюдалось стойкое снижение ДАД в течение практически всех 10 мин ортостаза, а в группе здоровых юношей – лишь на 3-й мин (рис. 6). Однако изменение ДАД у юношей с АГ значимо отличалось от такового у здоровых юношей лишь на 9-й мин. Ортостатическая диастолическая гипотензия у юношей с АГ может быть обусловлена снижением чувствительности артериальных барорецепторов и дефицитом системной вазоконстрикции.

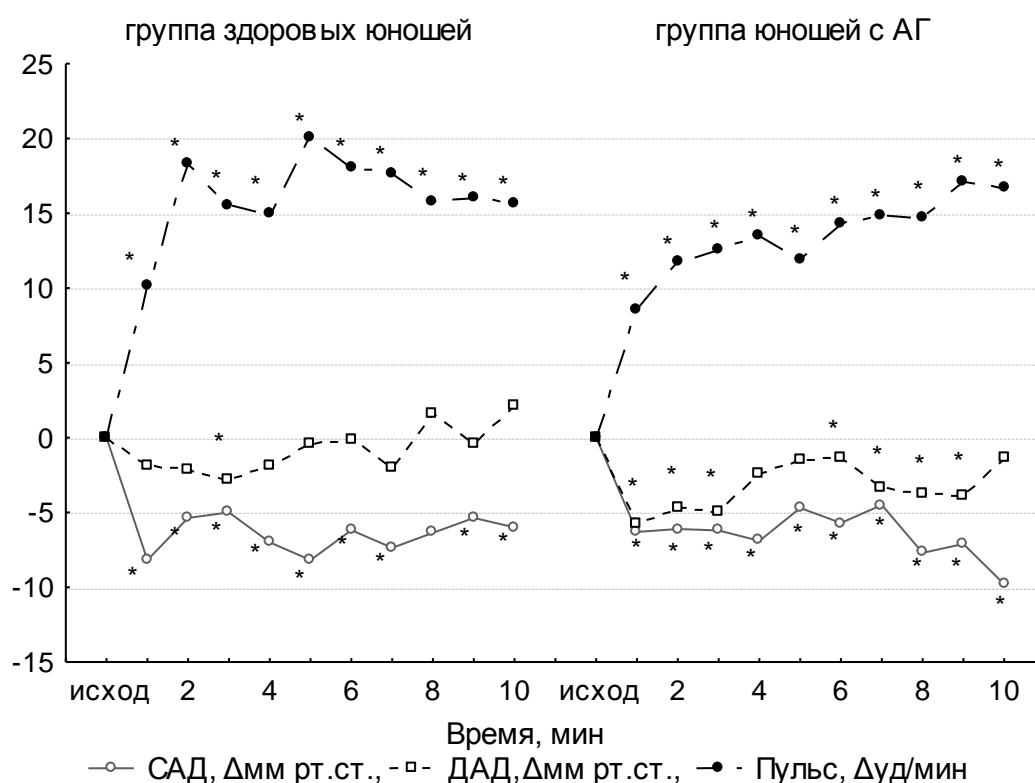


Рисунок 6 Динамика изменения параметров системной гемодинамики в течение 10 мин ортостаза у юношей с АГ и здоровых юношей

* – $p < 0,05$ относительно исходного положения сидя.

В течение всех 10 мин ортостаза наблюдалось снижение P_{ETCO_2} в группе здоровых юношей и лишь на 3-4-й и 7-10-й мин – у юношей с АГ, при этом динамика средней скорости МК у юношей с АГ отличалась от таковой у здоровых юношей (рис. 7).

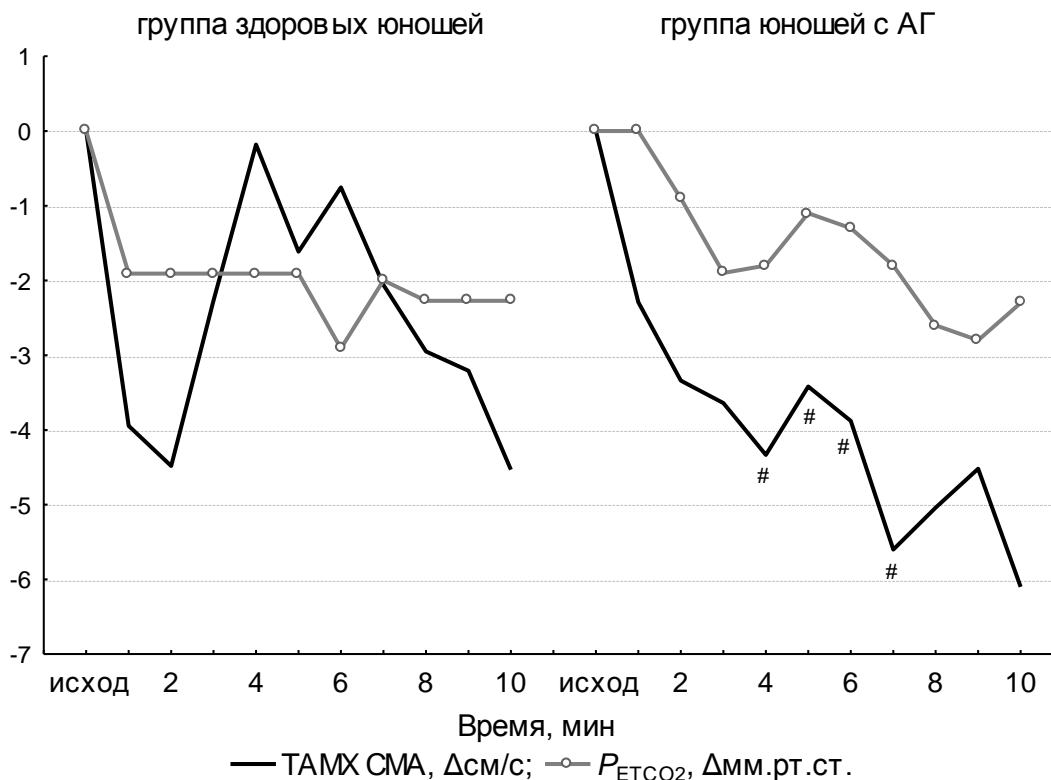


Рисунок 7 Динамика изменения скорости кровотока в обеих СМА и P_{ETCO_2} в течение 10 мин ортостаза у юношей с АГ и здоровых юношей

– $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми юношами.

Так, в обеих группах скорость кровотока в обеих СМА снижалась с 1-й минуты ортостаза, однако у здоровых юношей с 4-й по 7-ю мин ортостатической нагрузки скорость МК повышалась до исходного значения и значительно отличалась от таковой у юношей с АГ. Такое восстановление скорости МК у здоровых юношей может быть обусловлено восстановлением ДАД с 4-й мин ортостаза.

ВЫВОДЫ

1. Порог реакции среднего артериального давления на гиперкапнию составляет 8,9 (SD 1,8) мм рт. ст. изменения альвеолярного P_{CO_2} , на гипокапнию – 7,1 (SD 3,8) мм рт. ст., при достижении которых происходит увеличение индексов цереброваскулярной CO_2 -реактивности.

2. Цереброваскулярная CO_2 -реактивность у юношей с артериальной гипертензией изменяется в виде снижения вазоконстрикторного резерва при сохраненном вазодилатационном резерве.

3. У юношей с артериальной гипертензией кардиоваскулярная реакция на продолжительную гиперкапническую нагрузку изменяется в виде снижения

диастолического артериального давления после его предварительного повышения.

4. Реакция системной гемодинамики на активную ортостатическую нагрузку у юношей с артериальной гипертензией характеризуется более выраженным транзиторным снижением диастолического артериального давления в первые 30 с ортостаза и более частой встречаемостью начальной ортостатической гипотензии, по сравнению со здоровыми юношами.

5. У юношей с артериальной гипертензией начальная ортостатическая реакция мозгового кровотока сопоставима со здоровыми юношами, что отражает сохранность церебральной ауторегуляции. При продолжительном ортостазе у юношей с артериальной гипертензией возникает снижение скорости кровотока в средних мозговых артериях без ее восстановления до исходного значения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При исследовании цереброваскулярной CO_2 -реактивности необходимо оценивать изменение скорости кровотока в средних мозговых артериях в пределах повышения альвеолярного P_{CO_2} на 8,9 (SD 1,8) мм рт. ст. и снижения на 7,1 (SD 3,8) мм рт. ст. для исключения влияния системного артериального давления. При значениях индексов цереброваскулярной реактивности на гиперкапнию 2,3 (SD 1,4) %/мм рт. ст. и на гипокапнию -3,6 (SD 2,5) %/мм рт. ст. оценивается нормальная цереброваскулярная CO_2 -реактивность, не зависящая от системного артериального давления.

Для выявления нарушений цереброваскулярной и кардиоваскулярной реактивности у юношей с артериальной гипертензией целесообразно исследовать реактивность мозгового кровотока на гипокапнию и гиперкапнию, а также реактивность мозгового кровотока и системного артериального давления на активный ортостаз, причем не только каждую минуту ортостаза, но и в течение первых 30 с.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кузнецова, Д.В. Цереброваскулярная и системная гемодинамическая реакция на гиперкапнию и гипокапнию // Материалы I Всероссийской науч.-практ. конф. молодых ученых по профилактике и лечению ССЗ. – Барнаул, 2012. – С. 35-36.

2. Кузнецова, Д.В. Влияние гиперкапнии и гипокапнии на скорость мозгового кровотока и системную гемодинамику // Сибирские Медико-

Биологические Чтения. Материалы II всероссийской конф. молодых ученых. – Барнаул, 2012. – С. 33-35.

3. Кузнецова Д.В. Реакция мозгового кровотока и системного артериального давления на гиперкапнию и гипокапнию // VII Сибирский съезд физиологов. Материалы съезда. – Красноярск, 2012. – С. 279-280.

4. Кузнецова, Д.В. Способ оценки цереброваскулярной реактивности не зависимой от артериального давления / Д.В. Кузнецова, В.П. Куликов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. Тезисы VI Съезда специалистов ультразвуковой диагностики Сибири. – 2012. – № 4. – С. 115-116.

5. Кузнецова, Д.В. Влияние артериального давления на цереброваскулярную реактивность в условиях гиперкапнии и гипокапнии // «Молодежь Барнаулу». Материалы XIV городской науч.-практ. конф. молодых ученых. – Барнаул, 2012. – С. 89-91.

6. Куликов, В.П. Цереброваскулярная реактивность у юношей с артериальной гипертензией / В.П. Куликов, Д.В. Кузнецова // **Клиническая физиология кровообращения.** – 2013. – №1. – С. 61-67.

7. Куликов, В.П. Реакция мозгового кровотока и системного артериального давления на гиперкапнию и гипокапнию у людей / В.П. Куликов, Д.В. Кузнецова // **Патологическая физиология и экспериментальная терапия.** – 2013. – №1. – С. 41-45.

8. Кузнецова, Д.В. Реактивность церебральной и системной гемодинамики на ортостаз у юношей с артериальной гипертензией / Д.В. Кузнецова, В.П. Куликов // **Клиническая физиология кровообращения.** – 2013. – №4. – С. 28-35.

9. Кузнецова, Д.В. Оценка цереброваскулярной реактивности у молодых людей с артериальной гипертензией // Материалы II Всероссийской науч.-практ. конф. молодых ученых по профилактике и лечению ССЗ. – Барнаул, 2013. – С. 34.

10. Кузнецова, Д.В. Реактивность церебральной и системной гемодинамики на CO₂ и ортостаз у юношей с артериальной гипертензией // Материалы V Съезда кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирская наука – российской практике». – Барнаул, 2013. – С. 139-141.

11. Kuznetsova, D.V. Cerebrovascular and systemic hemodynamic response to carbon dioxide in humans / D.V. Kuznetsova, V.P. Kulikov // **Blood Pressure Monitoring.** – 2014. – Vol.19(2). – P. 81-89.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 АОП – активная ортостатическая проба
 ДАД – диастолическое артериальное давление
 ИАР – индекс ауторегуляции
 МК – мозговой кровоток
 НОГ – начальная ортостатическая гипотензия
 САД – систолическое артериальное давление
 СМА – средняя мозговая артерия
 СрАД – среднее гемодинамическое артериальное давление
 ЦВР_{гипер} – цереброваскулярная реактивность на гиперкапнию
 ЦВР_{гипо} – цереброваскулярная реактивность на гипокапнию
 ЦВР_{CO₂} – цереброваскулярная реактивность на углекислый газ
*P*_{ЕТCO₂} (end-tidal partial pressure of CO₂) – парциальное давление углекислого газа в конце выдоха, альвеолярное *P*_{CO₂}
*P*_{аCO₂} – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
 RI (resistivity index) левСМА (прСМА) – индекс резистентности в левой (правой) средней мозговой артерии
 SpO₂ – сатурация артериальной крови кислородом
 ТАМХ (time-adjusted maximum arterial velocity) левСМА (прСМА) – средняя по времени максимальная скорость кровотока в левой (правой) средней мозговой артерии