

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования
АЛТАЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

КУЗНЕЦОВА ДАРЬЯ ВЛАДИМИРОВНА

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ И КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ
ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ЮНОШЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

14.03.03 – патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., профессор
Куликов Владимир Павлович

Томск – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О МЕХАНИЗМАХ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ И КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ РЕАКТИВНОСТИ И ЕЁ ИЗМЕНЕНИИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (обзор литературы)	11
1.1 Цереброваскулярная и кардиоваскулярная реактивность на CO ₂	12
1.2 Цереброваскулярная и кардиоваскулярная реактивность на ортостаз.....	19
1.3 Артериальная гипертензия и церебральная дисфункция.....	28
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1 Материал и объект исследования.....	34
2.2 Методики исследования.....	36
2.2.1 ТКДГ-мониторинг с капнографией.....	36
2.2.2 Мониторинг системной гемодинамики «от сокращения к сокращению»...37	37
2.2.3 Измерение сатурации артериальной крови кислородом.....	37
2.3 Функциональные пробы.....	37
2.3.1 Гиперкапнический и гипокапнический тесты.....	38
2.3.2 Активная ортостатическая проба.....	40
2.4 Обработка и анализ данных.....	41
2.4.1 Исследование реактивности на CO ₂	41
2.4.2 Исследование реактивности на активный ортостаз.....	42
2.4.3 Статистический анализ результатов.....	43
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	44
3.1 Роль системного АД в изменении скорости мозгового кровотока при гиперкапнии и гипокапнии	44
3.1.1 Системная гемодинамическая реакция на гиперкапнию и гипокапнию ...44	44
3.1.2 Цереброваскулярный ответ на гиперкапнию и гипокапнию	48
3.2 Цереброваскулярные и кардиореспираторные показатели в покое у юношей с артериальной гипертензией	53

3.3 Цереброваскулярная и кардиоваскулярная реакция на CO_2 у юношей с артериальной гипертензией	54
3.3.1 Цереброваскулярная и кардиоваскулярная реакция на гиперкапнию.....	54
3.3.2 Цереброваскулярный и кардиоваскулярный ответ на гипокапнию.....	60
3.4 Начальная ортостатическая реакция церебральной и системной гемодинамики у юношей с артериальной гипертензией.....	64
3.4.1 Начальная ортостатическая кардиоваскулярная реакция	65
3.4.2 Начальная ортостатическая цереброваскулярная реакция	68
3.5 Цереброваскулярная и кардиоваскулярная реакция на продолжительный ортостаз у юношей с артериальной гипертензией	73
3.5.1 Кардиоваскулярная реакция на продолжительный ортостаз	73
3.5.2 Реакция скорости мозгового кровотока и альвеолярного P_{CO_2} на продолжительный ортостаз.....	74
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	90
ВЫВОДЫ	94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	96
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	118

ВВЕДЕНИЕ

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 [91, 93, 105].

Одним из важных звеньев патогенеза мозгового инсульта при АГ является нарушение цереброваскулярной реактивности с дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатационных реакций [58, 89, 199]. Поэтому исследование цереброваскулярной реактивности на CO_2 (ЦВР $_{\text{CO}_2}$) позволяет прогнозировать риск инсульта [46, 112]. Под ЦВР $_{\text{CO}_2}$ понимается высокочувствительная реакция скорости мозгового кровотока (МК) на увеличение (гиперкапния) и снижение (гипокапния) артериального P_{CO_2} [17]. Однако при оценке ЦВР $_{\text{CO}_2}$ гиперкапния приводит к повышению системного артериального давления (АД) [184, 185]. 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 [135], но в условиях гиперкапнии ауторегуляция становится неэффективной [51, 78]. Вызванное гиперкапнией увеличение АД может усиливать МК [35] наряду с прямым вазодилатирующим эффектом CO_2 , что затрудняет оценку ЦВР $_{\text{CO}_2}$ и может приводить к ошибочной интерпретации результатов [61].

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 [48, 53, 103, 174] либо сохранность ЦВР на гиперкапнию [50, 60, 96, 198] и гипокапнию [50, 198]. 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 [159, 160], гипертензии [9, 73, 139], гипо- и гипертензии [24, 72]. Возникновение ортостатической гипо- и/или гипертензии при этом ассоциируют с повышенным сердечно-сосудистым [159] и цереброваскулярным риском [24, 72, 205]. 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 [126]. 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_{CO_2} . Но проблема оценки ЦВР на гиперкапнию и гипокапнию, не зависимой от системного АД, остается нерешенной.

Изучением закономерностей изменения ЦВР_{CO_2} при АГ занимались С.Э. Лелюк, Т.М. Рипп, А.В. Сафроненко, J.A. Claassen, A. Ficzero, S. Fujishima, I. Hajjar, 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_{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. Vriz. 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 CO_2 : показана роль системного артериального давления в изменении цереброваскулярной CO_2 -реактивности при гиперкапнии и гипокапнии.

Установлена закономерность изменения цереброваскулярной CO_2 -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 CO_2 -реактивности, не зависимой от системного артериального давления.

Для оценки нарушений цереброваскулярной CO_2 -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 CO_2 .
2. Изменение цереброваскулярной CO_2 -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.

Глава 1

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О МЕХАНИЗМАХ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ И КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ РЕАКТИВНОСТИ И ЕЁ ИЗМЕНЕНИИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (обзор литературы)

Несмотря на значительные успехи в профилактике и лечении АГ остается основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире [89, 148]. Мозг является одним из первостепенных органов-мишеней, в которых высокое АД способствует чрезвычайному повреждению, вносит существенный вклад в тяжесть заболевания [148]. АГ является ведущим фактором риска цереброваскулярных заболеваний, в том числе развития мозгового инсульта [91, 93, 105], второй по значению причиной смерти во всем мире и основной причиной долгосрочной инвалидности [31]. АГ также является ведущим фактором риска развития сосудистых когнитивных нарушений [208].

При АГ процессы ремоделирования сердечно-сосудистой системы, с одной стороны обеспечивают приспособительную реакцию к постоянно повышенному АД, с другой – обуславливают нарушение реакции церебральной и системной гемодинамики при АГ и возникновение сердечно-сосудистых осложнений АГ [58, 89, 199]. Исследование состоятельности цереброваскулярной и кардиоваскулярной реактивности позволяет прогнозировать риск сердечно-сосудистых осложнений при АГ, в первую очередь мозгового инсульта. В настоящее время надежными способами исследования состоятельности механизмов регуляции гемодинамики при АГ являются гиперкапнический и гипокапнический тесты с оценкой ЦВР_{CO2} и АОП с оценкой ортостатической устойчивости.

1.1 Цереброваскулярная и кардиоваскулярная реактивность на CO_2

Цереброваскулярная реактивность на CO_2 : механизмы, предикторная роль в развитии церебральной ишемии. В регулировании МК важную роль играет напряжение углекислого газа в артериальной крови (P_{aCO_2}). Увеличение P_{aCO_2} (гиперкапния) приводит к расширению мозговых сосудов и увеличению скорости МК, в то время как снижение P_{aCO_2} (гипокапния) приводит к их сужению с последующим снижением МК [17]. Высокочувствительная реакция скорости МК на гиперкапнию и гипокапнию является количественным отражением ЦВР $_{\text{CO}_2}$ [156]. Реакция МК на изменение P_{aCO_2} имеет жизненно важное гомеостатическое значение, поскольку изменение центрального CO_2/pH стимулирует непосредственно центральные хеморецепторы [55]. Так, при повышении скорости МК в ответ на гиперкапнию происходит "вымывание" CO_2 из тканей головного мозга, что, в свою очередь, приводит к уменьшению центрального P_{CO_2} , а гипокапния вызывает церебральную вазоконстрикцию, тем самым снижая скорость МК и ограничивая падение P_{CO_2} в ткани головного мозга. Изменение pH под влиянием P_{aCO_2} на уровне центральных хеморецепторов и, обусловленное этим, функциональное изменение МК участвует в центральном управлении дыхания [19, 119]. Действительно, предыдущие исследования показали корреляционную связь сниженной ЦВР $_{\text{CO}_2}$ с возникновением центрального апноэ во сне у пациентов с застойной сердечной недостаточностью [54], а также связь с патофизиологией обструктивного апноэ во сне [85].

Взаимодействие между P_{aCO_2} и вазодилатацией/вазоконстрикцией, как правило, происходит на уровне артериол и прекапиллярных сфинктеров [25], которые определяют уровень церебрального сосудистого сопротивления. Увеличение CO_2 приводит к расслаблению гладких мышц всех сосудов головного мозга, при этом самыми восприимчивыми являются сосуды мелкого калибра. Сосудосуживающий эффект гипокапнии не зависит от размера сосуда [210]. В

работе J.M. Serrador et al. [149] было показано, что диаметр средних мозговых артерий (СМА) при гиперкапнии и гипокапнии не изменяется.

Механизмы влияния CO_2 на тонус церебральных резистивных сосудов и скорость МК разнообразны. При повышении P_{aCO_2} происходит CO_2 -опосредованное снижение pH [133, 145, 180], активация K^+ -каналов в сосудистых гладкомышечных клетках [64, 100, 102, 153, 183], усиление синтеза эндотелиальной и нейрональной изоформ NO-синтазы с накоплением NO и цГМФ [81, 87, 116, 182]. Все эти механизмы в итоге ведут к снижению содержания внутриклеточного кальция и расслаблению гладкомышечных клеток со снижением сосудистого тонуса. Некоторые исследования сообщают о связи между сосудистой мозговой реактивностью на CO_2 и системной эндотелиальной функцией [76, 113], что указывает на общий путь данных реакций. Снижение скорости МК и вазоконстрикция при гипокапнии, в отличие от приведенных выше механизмов гиперкапнической вазодилатации, обусловлены исключительно повышением pH и увеличением концентрации внутриклеточного кальция в гладкомышечных клетках, что приводит к повышению тонуса сосудов [68].

Реактивность на CO_2 в различных сосудистых регионах головного мозга неодинакова. Так, R.J. Skow et al. [70] и K. Sato et al. [69] показали большую реактивность на CO_2 в артериях передней циркуляции, по сравнению с задней циркуляцией, а также в интракраниальных артериях, по сравнению с наружной сонной артерией. Однако С.К. Willie et al. [175] обнаружили одинаковую ЦВР на гиперкапнию в передней и задней циркуляции и на экстра- и интракраниальном уровне, но при гипокапнии базилярная артерия имела большую ЦВР, чем интракраниальные артерии и внутренняя сонная артерия. При этом общая ЦВР на CO_2 была больше в артериях шеи. Также было показано, что мозговое кровообращение более чутко реагирует на изменения в P_{CO_2} и менее восприимчиво к симпатической стимуляции, чем кровообращение нижних конечностей [71].

Влияние возраста на ЦВР_{CO2} остается дискуссионным. Так, методом транскраниальной доплерографии (ТКДГ) в пожилом возрасте по сравнению с молодыми людьми обнаружено снижение ЦВР на гипокапнию и повышение ЦВР на гиперкапнию [49] либо снижение ЦВР на гиперкапнию [74]. Методом функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) [16] было показано постепенное снижение ЦВР_{CO2} от 20 до 80 лет во всех регионах мозга, а с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у пожилых обнаружена аналогичная молодым ЦВР на гиперкапнию и гипокапнию, но в диапазоне от гипо- до гиперкапнии – сниженная ЦВР_{CO2} [77]. Кроме того, ЦВР на гиперкапнию снижается при наличии факторов риска атеросклероза в пожилом возрасте по сравнению с молодым и пожилым возрастом без факторов риска атеросклероза [80].

Измерение ЦВР_{CO2} широко применяют в клинической практике у пациентов с различной сердечно-сосудистой и неврологической патологией. Нарушение ЦВР_{CO2} при широком спектре заболеваний обосновывает его использование при исследовании цереброваскулярной функции [206]. Так, нарушение ЦВР_{CO2} выявляют при экстракраниальным каротидном стенозе или окклюзии [46, 79, 114, 131, 140, 172, 178], интракраниальном стенозе [137, 181], гипоплазии позвоночной артерии [3], у пациентов с церебральной ишемией [211], застойной сердечной недостаточностью [54], мигренью [203], сахарным диабетом 2 типа [204]. При этом изменение ЦВР_{CO2} является независимым предиктором церебральных ишемических событий [46, 79, 112, 131, 140, 178], ассоциируется с высоким риском периоперационного ишемического инсульта при эндартерэктомии [112, 172].

Реакция системной гемодинамики на изменение CO₂: механизмы, влияние системного АД на мозговой кровоток при гиперкапнии и гипокапнии. Гиперкапния и гипокапния оказывают влияние не только на церебральную гемодинамику, но и на системное кровообращение [177]. Гиперкапния вызывает

активацию симпатической нервной системы через центральные хеморецепторы [38], что, в свою очередь, приводит к повышению АД за счет комбинированного увеличения сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления [95, 129, 184, 201]. Роль периферических хеморецепторов остается дискуссионной. Так, J.K. Shoemaker et al. [184] в своей работе показали важную роль активации периферических хеморецепторов в кардиоваскулярном ответе на гиперкапнию, а J.P. Sabino et al. [95] и S. Oikawa et al. [26] не обнаружили значительной роли каротидных хеморецепторов в изменении системного АД. В работах С.К. Willie et al. [175] и J.A. Claassen et al. [60] показано увеличение среднего гемодинамического АД при гиперкапнии и снижение его при гипокапнии, а также прирост частоты сердечных сокращений (ЧСС) при гипер- и гипокапнии.

С возрастом кардиоваскулярная реакция на CO_2 может изменяться. Так, в работе Y.S. Zhu et al. [49] показано менее выраженное снижение среднего гемодинамического АД и увеличение ЧСС при гипокапнии у пожилых людей по сравнению с молодыми, однако при гиперкапнии прирост АД и ЧСС у пожилых и молодых людей остается соотносимым.

Рост системного АД при гиперкапнии, в свою очередь, приводит к повышению церебрального перфузионного давления и, в соответствии с законом Пуазейля, усилению МК [82]. В условиях изменения перфузионного давления постоянство МК обеспечивают механизмы ауторегуляции [135]. Церебральная ауторегуляция заключается в поддержании постоянного объема МК в условиях изменения среднего гемодинамического АД в пределах 50-170 mm Hg [135]. Однако в условиях гиперкапнии ауторегуляция снижается и становится неэффективной [42, 51, 63, 78]. Вызванное гиперкапнией увеличение АД может усиливать МК [35] наряду с прямым вазодилатирующим эффектом CO_2 . Изменение АД затрудняет оценку ЦВР CO_2 и может приводить к ошибочной интерпретации результатов [61]. К.С. Peebles et al. [191] в своей работе показали влияние активации симпатической нервной системы на ЦВР CO_2 опосредованно

через $\alpha(1)$ -адренорецепторы, при этом блокирование данного пути с помощью празозина снижает ЦВР на гипокапнии, но не ЦВР на гиперкапнию.

Имеются работы, посвященные исследованию влияния АД на скорость МК при гиперкапнии у здоровых людей [27, 61, 201], однако проблема оценки ЦВР на гиперкапнию и гипокапнию, независимой от АД, остается нерешенной.

Изменение ЦВР на CO_2 при АГ. АГ может сопровождаться изменением $ЦВР_{CO_2}$, механизмы которого полностью не поняты. Вероятно, эндотелиальная дисфункция при АГ [199] может обуславливать нарушение сосудистой реактивности. Одним из механизмов, при этом может быть значительное снижение производства NO в мозговых сосудах при АГ [193], т.к. в основе $ЦВР_{CO_2}$ также лежит производство эндотелиального NO [81, 113, 182]. NO-независимая функция эндотелия также нарушается при АГ [143]. Гипертония связана и со структурными изменениями в церебральных сосудах. При АГ возникает гипертрофия и ремоделирование стенки мозговых сосудов [150, 186], кроме того, у гипертензивных крыс возникает снижение количества церебральных капилляров [111, 173], и, возможно, пиальных артерий, что остается спорным [155, 173]. АГ приводит к повышенной извитости и снижению ветвления церебральных артериол, что может снизить $ЦВР_{CO_2}$ [97]. Одной из причин снижения $ЦВР_{CO_2}$ при АГ могут быть ее осложнения в виде инсульта и гиперинтенсивных сигналов в белом веществе головного мозга по данным МРТ [32, 103, 209].

Ранее исследовали $ЦВР_{CO_2}$ при АГ. Большинство работ посвящено оценке $ЦВР_{CO_2}$ у взрослых пациентов, при этом данные исследований различаются. Так, у пациентов молодого и среднего возраста с АГ, но без значимой сопутствующей патологии [50, 60, 198] либо с минимальными цереброваскулярными заболеваниями [96], была установлена нормальная ЦВР на гиперкапнию и/или гипокапнию. Вместе с тем, в работе L.S. Malatino et al. [44] было показано, что при нормальной ЦВР на гипокапнию пациенты с АГ имели ускоренное

восстановление скорости мозгового кровотока после гипервентиляции, которое авторы расценили как проявление цереброваскулярной дисрегуляции.

В ряде исследований было обнаружено снижение ЦВР на гиперкапнию и/или гипокапнию у лиц с АГ в молодом [47], среднем [11, 53, 174], а также в пожилом [48, 103] возрасте. В данных исследованиях пациенты имели АГ различной степени тяжести, но без значимой сопутствующей патологии. Однако при наличии у пациентов инсульта в анамнезе ЦВР на гиперкапнию снижалась в еще большей степени [174]. Кроме того, степень снижения ЦВР_{CO2} при АГ без инсульта была аналогична снижению ЦВР_{CO2} у пациентов с инсультом без АГ [103], таким образом, с точки зрения цереброваскулярной функции, влияние гипертонии является столь же сильным, как и влияние инсульта. При АГ было обнаружено нарушение ЦВР_{CO2} во всех областях коры, но в большей степени изменения возникали в лобной, височной и теменной долях по данным МРТ [103]. В то же время, по данным дуплекса [8] у пациентов среднего возраста с АГ обнаружено снижение ЦВР на гиперкапнию и гипокапнию в основной артерии, но сохранность ЦВР в СМА.

Другие авторы обнаружили нарушение ЦВР_{CO2} лишь при сочетании АГ с сахарным диабетом 2 типа [13, 67] или с цереброваскулярными заболеваниями [202], в то время как при АГ без сопутствующих заболеваний ЦВР_{CO2} оставалась нормальной. Причем в работе M. Ivankovic et al. [120] показано большее влияние на ЦВР_{CO2} сахарного диабета, нежели АГ, при их сочетании.

При изучении ЦВР_{CO2} у пациентов с АГ выявлена отрицательная корреляция ЦВР на гиперкапнию с возрастом пациентов и предполагаемой длительностью АГ [174], с гипертрофией левого предсердия [53], снижение ЦВР_{CO2} ассоциируют также с высоким 24-часовым уровнем АД [67] и степенью повышения АД [103].

ЦВР_{CO2} при АГ может изменяться под влиянием антигипертензивной терапии. Так, E. Troisi et al. [47] показали у пациентов с неосложненной АГ восстановление сниженной ЦВР после 60 дней применения бета-блокаторов. А

применение антагониста ангиотензина II (лозартана) в течение 1-3 недель в исследовании J.A. Claassen et al. [60] и N. Oku et al. [96] у пациентов с АГ и исходно нормальной ЦВР не привело к ее изменению. Снижение способности мозговых сосудов к вазодилатации ассоциируется с рефрактерностью АГ к лечению [10].

Ряд авторов при исследовании ЦВР_{CO2} у детей и подростков с АГ обнаружили снижение ЦВР на гиперкапнию и/или гипокапнию [33, 52, 86, 104, 106, 115]. Также у детей была обнаружена обратная связь между ЦВР на гиперкапнию и уровнем диастолического АД [104].

Различия в работах по исследованию ЦВР_{CO2} при АГ могут быть обусловлены несколькими факторами. Во-первых, разные методы измерения МК. Хотя большинство авторов для исследования реакции скорости МК применили ТКДГ [33, 47, 48, 52, 53, 60, 86, 104, 115, 174, 202], некоторые использовали дуплексное сканирование [11, 13], МРТ [103], ПЭТ [96], МР-ангиографию [67], компьютерную томографию с Хе¹³³ [50], либо метод Кети-Шмидта [198].

Во-вторых, использовались различные способы создания гиперкапнии в качестве вазодилатирующего стимула. Так, в большинстве исследований применяли вдыхание газовой смеси с 4-5% содержанием CO₂ [11, 48, 50, 103, 174, 198, 202], а также метод возвратного дыхания [60, 86, 104], введение 0,5-1 г ацитозоламида [53, 67, 96] и задержку дыхания [8, 13, 33, 47, 52, 115]. При этом для создания гипокапнии авторы использовали единый метод – спонтанную гипервентиляцию.

Третьим фактором, обуславливающим противоречивые результаты некоторых исследований [11, 13, 50], может быть большой возрастной разброс внутри групп, в которые могли входить пациенты от 21-27 лет до 56-76 лет.

Основным и очень важным недостатком большинства работ по исследованию ЦВР_{CO2} при АГ в любом возрасте является отсутствие учета реакции АД на гиперкапнию и гипокапнию и его влияния на скорость МК и реактивность церебральных сосудов. Лишь некоторые авторы оценивали ЦВР_{CO2} с

учетом влияния АД у гипертензивных пациентов [48, 60, 74]. Так, в работе J.A. Claassen et al. [60] у пациентов с АГ среднего возраста и в работе Lipsitz L.A. et al. [74] у пациентов пожилого возраста была обнаружена ЦВР на гиперкапнию, рассчитываемая с учетом изменения АД, аналогичная пациентам без АГ. Однако J.M. Serrador et al. [48] обнаружили у пациентов с АГ сниженную ЦВР на гиперкапнию при учете АД, тогда как без учета АД ЦВР на гиперкапнию не изменялась по сравнению со здоровыми.

Данные исследований по оценке ЦВР_{CO₂} при АГ различаются, а при АГ в юношеском возрасте ЦВР изучена недостаточно, также не берется во внимание роль системного АД в изменении церебральной гемодинамики при CO₂-индуцированном срыве ауторегуляции.

1.2 Цереброваскулярная и кардиоваскулярная реактивность на ортостаз

Ортостатическая нагрузка является эффективным способом воздействия на систему кровообращения. В вертикальном положении около 750 мл крови под действием гравитационных сил резко перемещаются вниз. Депонирование крови ниже сердца уменьшает венозный возврат к сердцу и снижает церебральную перфузию. Таким образом, вертикальное положение тела человека является фундаментальным стрессором, подобным значительной кровопотере. При ортостазе необходимы быстрые и эффективные гемодинамические и неврологические компенсаторные реакции для поддержания АД, мозгового кровообращения и сознания. Реакция системной гемодинамики на ортостатический стресс имеет большую вариабельность, такая индивидуальная изменчивость является фундаментальной частью сердечно-сосудистой регуляции [6, 36]. Цереброваскулярная реакция на ортостатический стресс также обусловлена индивидуальной вариабельностью [125].

Для исследования реакции гемодинамики на ортостатическую нагрузку используют активный ортостаз, когда пациент встает самостоятельно, и

пассивный – на поворотном столе. Хотя при пассивном ортостазе по сравнению с активным выявлены практически одинаковые по направленности изменения АД, все же при последнем отмечается метаболически более активное функциональное состояние и более выраженная системная вазоконстрикция [1]. При проведении АОП в классическом виде, исследуют реакцию АД не ранее 30-й с или 1-й мин ортостаза. С появлением методики измерения АД «от сокращения к сокращению» стало возможным исследование начальных ортостатических реакций в первые 5-30 с ортостаза, выявить которые позволяет лишь активный ортостаз [126].

Реакция мозгового кровотока на ортостаз: механизмы. Начальная реакция скорости МК на ортостаз. В ответ на транзиторную системную гипотензию в первые 25-30 с ортостаза при АОП в церебральных сосудах происходит увеличение систолической скорости кровотока и снижение диастолической, что характерно для высокого сопротивления артериальной системы [74]. Существует несколько возможных объяснений наблюдаемых изменений скорости МК при ортостатической гипотензии. Так, усиление систолической пульсовой волны связано не только с периферической вазоконстрикцией и усилением отражения волны на артерио-артериальных переходах, но и укорочением длительности сердечного выброса. Значительная кардиоактивация при ортостазе у молодых людей приводит к большему усилению систолической пульсовой волны за счет укорочения продолжительности сердечного выброса. Известное возраст-ассоциированное снижение кардиоактивации при ортостатическом стрессе может снижать усиление импульсации при ортостазе у пожилых людей [74].

Еще одним фактом, объясняющим подобную динамику скорости мозгового кровотока при ортостазе, является коллапс нижележащей сосудистой сети при падении диастолического давления ниже критического давления закрытия кровеносных сосудов головного мозга [66]. В молодом возрасте сосуды более податливые, что обуславливает большее уменьшение кровотока и увеличение

пульсации при достижении церебрального перфузионного давления ниже критического давления закрытия. В пожилом возрасте более жесткие сосуды могут поддерживать проходимость мелких сосудов при аналогичном давлении. Пожилые пациенты могут не иметь снижения АД ниже уровня критического давления закрытия [74].

Увеличение пульсации можно интерпретировать как компенсаторный механизм, направленный на сохранение мозгового кровотока в условиях падения перфузионного давления путем поддержания пульсирующего потока [125]. Возможно, это объясняет хорошую переносимость преходящей ортостатической гипотензии.

По данным Lewis N.C. et al. [124] симпатическая активация через $\alpha(1)$ -адренергический рецепторный путь имеет решающее значение в восстановлении из преходящей ортостатической гипотензии и предотвращении церебральной гипоперфузии и, в конечном счете, синкопе.

Реакция скорости мозгового кровотока на продолжительный ортостаз.
При ортостазе снижение системного АД и перераспределение объема крови в нижнюю часть тела обуславливают снижение церебральной перфузии. Так, в норме показано снижение скорости кровотока в СМА, позвоночной и основной артерии [4, 5, 7, 149].

Во время ортостаза снижение перфузии головного мозга может быть обусловлено и церебральным вазоспазмом, вызванным рефлексной гипервентиляцией и, соответственно, гипокапнией [107, 122, 185]. При этом применение возвратного дыхания при ортостазе может уменьшить гипокапнию [107]. Прогрессирующая гипервентиляция при ортостазе возникает за счет увеличения глубины дыхания, а не тахипноэ, и в вертикальном положении частота дыхания фактически может даже снижаться [118]. Одним из объяснений такой гипервентиляции является хеморефлекторная симпатическая активация через

косвенный эффект ишемической или “застойной” гипоксемии [154] и прямого действия симпатического возбуждения от каротидных телец [141].

Кроме того при ортостазе снижается систолическая скорость кровотока в церебральных артериях наряду с диастолической, что обуславливает снижение пульсационного индекса [125].

Таким образом, постуральная гипотензия, снижение пульсации в церебральных сосудах и гипокапния, индуцированная гипервентиляцией, способствуют снижению церебральной перфузии.

Физически активный образ жизни приводит к улучшению механизмов церебральной ауторегуляции и способствует смягчению церебральной гипоперфузии при ортостазе у здоровых пожилых лиц [57].

Реакция системной гемодинамики на ортостаз: механизмы. Начальный гемодинамический ответ на ортостаз. При активном вставании происходит увеличение ЧСС в первые несколько секунд, которое обусловлено резким торможением кардиальной вагусной активности (прирост ЧСС отсутствует после парасимпатической блокады) [196]. Такое вагусное ингибирование обусловлено общим рефлексом на физическую нагрузку и активируется двумя механизмами. Одним из механизмов является «центральная команда», заключающаяся в передаче сигнала от высших мозговых структур и активации сердечно-сосудистого центра ствола мозга [45], а другим – обратный рефлекс при стимуляции механорецепторов сокращающихся мышц (мышечно-сердечный рефлекс) [98]. При этом ударный объем остается стабильным. Вероятно, это связано с высоким давлением в правом предсердии, которое компенсирует уменьшение времени диастолического наполнения при увеличении ЧСС.

Такое сочетание мгновенного и значимого увеличения ЧСС при стабильном ударном объеме приводит к выраженному повышению сердечного выброса. Тем не менее, одновременно происходит падение среднего гемодинамического АД примерно на 25 мм рт.ст. [195]. Такая реакция АД на вертикальное положение

ассоциируется исключительно с активным стоянием, при пассивном ортостазе падение АД менее выражено, а в большинстве случаев отсутствует [59]. Наблюдаемая артериальная гипотензия при активном ортостазе обусловлена сокращением мышц и может объясняться следующими механизмами. Во-первых, сокращение мышц ног и живота приводит к падению сосудистого сопротивления в данных регионах. Во-вторых, индуцированное мышечным сокращением и рефлекторным повышением внутрибрюшного давления, повышение венозного возврата к сердцу приводит к значительному повышению давления в правом предсердии на 10-15 мм рт. ст. Такое внезапное и существенное увеличение давления в правом предсердии вызывает возбуждение кардио-пульмональных механорецепторов, что инициирует резкое рефлекторное снижение симпатического вазоконстрикторного тонуса и последующее падение общего периферического сосудистого сопротивления продолжительностью 6-8 с [123]. Падение системного сосудистого сопротивления при этом может достигать 40% [195]. При активном вставании снижение диастолического АД более 20 мм рт.ст. и/или систолического АД более 40 мм рт.ст. расценивается как начальная ортостатическая гипотензия (НОГ) и обусловлено несоответствием минутного объема сердца и системного сосудистого сопротивления, причем за счет снижения последнего [126].

В дальнейшем происходит еще большее увеличение ЧСС с пиком примерно на 12-й с после вставания, обусловленное сочетанием дальнейшего рефлекторного угнетения вагусной активности и повышения симпатического влияния на сердце. Последнее, возможно, обусловлено артериальным барорефлексом, компенсирующим начальное преходящее падение АД. Однако сердечный выброс уже возвращается к исходному, когда ЧСС достигает пика. Это объясняется снижением ударного объема в результате возвращения давления в правом предсердии к исходному. Дальнейшее восстановление АД является результатом симпатической вазоконстрикции периферических сосудов. Вазоконстрикция обусловлена разгрузкой артериальных барорецепторов,

индуцированной снижением АД, и разгрузкой кардио-пульмональных механорецепторов, индуцированной снижением венозного возврата к сердцу. Последующее быстрое снижение ЧСС связано с нормализацией, а в некоторых случаях и увеличением АД, что приводит к быстрому вагусному ингибированию синусового узла. В течение 30 с после начала изменений достигается стабилизация гемодинамики.

Реакция системной гемодинамики на продолжительный ортостаз. При длительном ортостазе в венах нижних конечностей, живота и ягодиц депонируется от 10 до 15% объема циркулирующей крови, тем самым происходит снижение венозного возврата, сердечного выброса и АД. Так, уже на 1-й мин вертикального положения может быть перераспределение 500 мл крови в вены нижней части тела. Кроме того, после депонирования крови существует период 20-30 мин, в течение которого происходит существенная потеря объема плазмы из крови в ткани с гемоконцентрацией и повышением гематокрита [179]. Это является такой же серьезной проблемой для сердечно-сосудистой системы при ортостазе, как и депонирование крови в венах нижней части тела. Действительно, у здоровых людей возникает снижение объема плазмы на 14% в течение 20 мин ортостаза, а преимущественно в течение первых 10 мин. Кроме того, снижению АД в ортостазе способствует усиление кровотока в мышцах, обеспечивающих вертикальное положение, ведущее к дополнительному перераспределению крови в организме.

Сразу же после позиционных изменений включаются многочисленные компенсаторные механизмы для поддержания АД. Активация барорецепторов в дуге аорты и каротидном синусе (артериальный барорефлекс) и кардио-пульмональных механорецепторы (кардио-пульмональный рефлекс) способствует восстановлению АД путем усиления и ингибирования активности симпатической и парасимпатической системы, соответственно, что, в свою очередь, приводит к периферической вазоконстрикции, увеличению ЧСС и сократительной

способности миокарда [109, 142, 187, 200]. Активации барорецепторов также вызывает высвобождение вазопрессина, который, действуя на V1 и V2 рецепторы, способствует увеличению периферического сосудистого сопротивления и задержке воды в организме. При этом от степени нервного и вазомоторного вазоконстрикторного резерва зависит индивидуальная вариабельность ортостатической устойчивости [90].

Снижение перфузионного давления в почках при ортостазе способствует активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Так, показано повышение активности ренина и содержания в плазме крови альдостерона и ангиотензина II. Эти механизмы срабатывают несколько позднее, по крайней мере, через несколько минут после ортостатики и являются эффективным средством поддержания объема крови и симпатического тонуса в течение длительного периода ортостаза. Таким образом, гуморальные реакции не так важны в немедленном реагировании при переходе в вертикальное положение, как в долгосрочных компенсаторных механизмах.

Все компенсаторные реакции направлены на достижение адекватного сердечного индекса (тоническая реакция емкостных сосудов и учащение ЧСС) с одной стороны, и на поддержание внутриаортального давления крови с централизацией кровообращения (повышение тонуса периферических сосудов сопротивления и снижение тонуса мозговых артерий) – с другой. При адекватной активности компенсаторных механизмов при ортостазе может быть незначительное снижение систолического АД (изменение в среднем на -6,5 мм рт.ст. (в диапазоне от -19 до +11 мм рт. ст.)), незначительное повышение диастолического АД (изменение в среднем на +5,6 мм рт.ст. (в диапазоне от -9 до +22 мм рт. ст.)), и мягкое увеличение ЧСС (изменение в среднем +12.3 ударов в минуту (в диапазоне от -6 до +27)) [200].

Заметное снижение АД в ответ на принятие вертикального положения тела может быть обусловлено расстройством вегетативной нервной системы, изменением объема циркулирующей крови, нарушением сердечной функции,

использованием фармакологических средств и преклонным возрастом [94, 161, 164].

Ортостатическая неустойчивость при АГ. В ряде работ у лиц с АГ молодого, среднего и пожилого возраста обнаруживается ортостатическая гипотензия [159, 160], гипертензия [9, 73, 139], гипо- и гипертензия [24, 72, 92, 205]. Возникновение ортостатической гипо- и/или гипертензии при этом ассоциируют с повышенным риском развития сердечной недостаточности [92, 159], с более частой встречаемостью ИМ [9], с развитием поражения органов-мишеней и инсультом [24, 72, 92], с повышенным сердечно-сосудистым риском [128, 205].

Ортостатическая гипотензия расценивается как снижение САД более 20 мм рт. ст. и/или ДАД – более 10 мм рт. ст. [134]. При АГ механизмы ортостатической гипотензии могут включать вторичное снижение чувствительности барорецепторов при постоянно повышенном АД [169], повышение сосудистой жесткости, связанное с атеросклерозом, наличие гипертрофии левого желудочка и эффекты фармакотерапии [23, 72, 197]. При этом частота ортостатической гипотензии у больных с АГ увеличивается с возрастом и с увеличением уровня систолического АД [169].

Механизмы, лежащие в основе ортостатической гипертензии, остаются плохо понятными. D.H. Streeten в своей работе [158] у пациентов с АГ и ортостатической гипертензией обнаружил чрезмерное скопление венозной крови в нижних конечностях и высокий плазменный уровень норадреналина при стоянии. Его гипотеза состояла в том, что чрезмерное венозное депонирование привело к значительному снижению сердечного выброса с дальнейшей симпатоактивацией (возможно, обусловленной реакцией кардиопульмональных рецепторов) и чрезмерной констрикцией артериол, но не венул, и повышением диастолического АД. Более высокий уровень норадреналина и вазопрессина при стоянии у пациентов с ортостатической гипертензией по сравнению с

ортостатически нормотензивными пациентами также был обнаружен и К. Kario et al. [127].

Существует также вероятность того, что чрезмерное возбуждение симпатической нервной системы при стоянии обуславливает ортостатическую гипертензию. Так, К. Kario et al. [205] при введении α -симпатолитика (доксазозин) пациентам с АГ обнаружили у пациентов с ортостатической гипертензией исчезновение повышенного АД при ортостатике, в то время как у пациентов с нормальным ортостатическим АД никаких существенных изменений в уровне АД при стоянии не обнаружено. В другой работе К. Kario et al. [176] исследовали ортостатическую гипертензию у пациентов с АГ и нарушением суточной динамики АД (“extreme dipper” фенотип). Такие пациенты демонстрируют большее, чем обычные, снижение АД во время сна. Авторы предполагают, что ортостатическая гипертензия в данной популяции пациентов может быть обусловлена значительным сужением артериол, опосредованным симпатоактивацией.

Во всех вышеназванных работах исследование ортостатических реакций заключалось в оценке изменений системной гемодинамической не ранее 1-й мин ортостаза. С появлением методики измерения АД «от сокращения к сокращению» стало возможным исследование начальных ортостатических реакций в первые 5-30 с ортостаза с помощью АОП [126]. При АГ начальные ортостатические реакции описаны в единичных работах. Так, у гипертензивных пожилых пациентов было обнаружено снижение системного АД в первые 25 с ортостаза, аналогичное нормотензивным пожилым [48, 74]. Однако средняя скорость кровотока в СМА снижалась в большей степени у нормотензивных, чем у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ в работе J.M. Serrador et al. [48], либо не различалась между нормотензивными и гипертензивными пожилыми, как показано в работе L.A. Lipsitz et al. [74]. Также были исследованы начальные ортостатические депрессорные реакции у пациентов среднего возраста с АГ [2].

Оценка сосудистой мозговой реактивности на ортостатическую нагрузку представляет интерес в выявлении цереброваскулярных изменений на ранних стадиях АГ. Начальные и длительные ортостатические реакции одновременно церебральной и системной гемодинамики при АГ в юношеском возрасте ранее не исследовались.

1.3 Артериальная гипертензия и церебральная дисфункция

Механизмы изменения структуры церебральных сосудов при АГ. Устойчивое повышение АД оказывает чрезвычайное воздействие на структуру сосудов головного мозга, вызывая адаптивные изменения, направленные на снижение механических нагрузок на стенки артерии и защиту микрососудов от пульсирующего напряжения [136, 146]. При гипертрофическом ремоделировании медиа утолщается в направлении просвета сосуда, в результате чего повышается площадь медики в поперечном сечении и соотношение медиа/просвет [186]. Увеличивается размер сосудистых гладкомышечных клеток, происходит накопление экстрацеллюлярных матричных белков, таких как коллаген и фибронектин, в сосудистой стенке [150]. При эуτροφическом ремоделировании гладкомышечные клетки претерпевают перегруппировку, что приводит к снижению внешнего и внутреннего диаметра, в то время как отношение медиа/просвет увеличивается, и площадь поперечного сечения остается неизменной. В этом случае изменение размера сосудистых гладкомышечных клеток незначительное, а снижение просвета связано с реорганизацией клеточного и неклеточного материала в сосудистой стенке, что сопровождается апоптозом [150]. «Отказ» мозговых артерий от ремоделирования в ответ на повышенное АД оказывает негативное воздействие, в том числе приводя к вазогенному отеку и нарушению гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) [108]. В то же время, ремоделирование является повреждающим, поскольку приводит к уменьшению просвета сосуда и увеличению периферического сопротивления, и

является фактором риска сердечно-сосудистых событий и цереброваскулярных заболеваний [88].

Длительная АГ вызывает депонирование коллагена и фибронектина и способствует фрагментации эластина, что ведет к увеличению жесткости стенки крупных артерий. Артериальная жесткость является хорошим предиктором инсульта и когнитивных нарушений и ассоциируется с клинически тихим повреждением мозга при АГ [117, 208].

АГ является ведущим фактором риска развития атеросклероза [199]. Повышение АД на 10 мм рт. ст. приводит к увеличению риска атеросклероза аорты на 43%, высокому риску ишемического инсульта. Интракраниальные артерии подвержены атеросклерозу реже, а потенциальным механизмом может быть связанный с сосудистым напряжением стресс, ведущий к экспрессии рецепторов для макрофагов/моноцитов и воспалению [30].

АГ также приводит к характерным изменениям в мелких артериях и артериолах, питающих белое вещество и базальные ганглии, в результате возникает микроангиопатия. Наиболее распространенным патологическим субстратом для микроангиопатии, обусловленной АГ, является артериосклероз [163]. Патологические особенности артериосклероза включают потерю гладкомышечных клеток медией, накопление фиброзно-гиалинового материала, сужение просвета и утолщение стенки сосуда (липогиалиноз) [163]. При более прогрессивном поражении фибриноидный некроз стенки сосуда способствует его разрыву с возникновением микроскопических кровоизлияний. Кроме того, АГ индуцирует разрежение капилляров [111], что может способствовать снижению МК и приводить к хронической гипоперфузии мозга. Уменьшение капилляров может быть механизмом, обуславливающим повышенный риск сосудистых когнитивных нарушений или сосудистой деменции у пациентов с АГ [199].

Механизмы изменения цереброваскулярной функции при АГ. Уникальной особенностью МК является его способность поддерживать паренхиматозную перфузию на относительно постоянном уровне в широком диапазоне значений АД, что обусловлено механизмами ауторегуляции [17]. Основная концепция ауторегуляции МК обычно фокусируется на статических или динамических отношениях между системным АД (или церебральным перфузионным давлением) и МК [42, 162]. Статическая ауторегуляция определяет постоянство МК при среднем АД от 60 до 150 мм рт. ст. [135]. Когда церебральное перфузионное давление поднимается выше или ниже ауторегуляторного диапазона, управление кровотоком теряется, и МК становится зависимым от среднего АД [151]. Давление выше ауторегуляторного предела вызовет увеличение кровотока, которое затем сменяется вазогенным отеком. Наоборот, давление ниже ауторегуляторного предела в результате низкой перфузии мозга приведет к ишемическому повреждению [58]. Динамическая концепция ауторегуляции основана на наблюдении, что при внезапном изменении АД, временная реакция МК характеризуется относительно быстрым возвратом к исходному значению, как правило, в течение 2-10 с [42].

В основе ауторегуляции МК лежат несколько механизмов. К ним относятся метаболические – продукция NO и других метаболитов [40, 147, 165], миогенная активность мозговых артерий [194]. Миогенная способность артерии менять тонус при колебаниях внутрисосудистого давления, сохраняя поток крови постоянным, впервые была описана в 1902 г. W.M. Bayliss [29]. Считалось, что симпатическая и парасимпатическая нервная система не участвует в ауторегуляции МК [34], однако последние исследования на людях показали роль динамической симпатической вазоконстрикции [188, 190] и холинергической вазодилатации [56] в контроле церебральной аутоауторегуляции. Поток крови сам по себе также играет роль в ауторегуляции, и эта концепция была недавно рассмотрена A. Koller и P. Toth [132].

Церебральные эндотелиальные клетки имеют мощное влияние на тонус сосудов и регулируют МК, высвобождая вазодилататоры (NO, простаглицлин, брадикинин и др.) и вазоконстрикторы (эндотелин-1, эндотелий-производный констрикторный фактор и т.д.) [21]. Эндотелий-производные вазоактивные факторы принимают участие в поддержании МК в покое и могут играть важную роль в регулировании вазодилатации интрапаренхимальных артериол и пиальных артерий [108]. Другим важным аспектом функции эндотелиальных клеток является регулирование гематоэнцефалического барьера.

АГ имеет огромное воздействие на все аспекты регулирования МК. При длительной АГ происходит сдвиг церебральной статической ауторегуляции в сторону более высоких значений [189]. Боковой сдвиг кривой может быть также связан со снижением МК в покое, в результате чего возникает смещение кривой ауторегуляции вниз. Эти изменения снижают церебральную перфузию на каждом уровне изменения АД, ставя под угрозу способность мозга сохранять адекватный МК при артериальной гипотензии и окклюзии. Механизмы воздействия АГ на ауторегуляцию не совсем понятны, но, скорее всего, будут включать изменение миогенного регулирования и механических характеристик сосудов головного мозга, индуцированных ремоделированием и увеличением сосудистой жесткости [58,146]. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы при АГ является не только важным механизмом изменения церебральной ауторегуляции и цереброваскулярного резерва, но и осложнением АГ, и лежит в основе цереброваскулярных нарушений [138].

АГ также изменяет функциональную гиперемию и вызывает эндотелиальную дисфункцию. Снижение цереброваскулярной реакции на эндотелий-зависимые вазодилататоры было обнаружено при моделировании хронической АГ у мышей [37]. Цереброваскулярная дисфункция на фоне АГ, индуцированной инфузией ангиотензина II, сохраняется после прекращения его инфузий. Кроме того, дозы ангиотензина II, которые не приводят к повышению АД обуславливают цереброваскулярные изменения, сопоставимые с

наблюдаемыми при введении доз, повышающих АД. Таким образом, предполагается, что цереброваскулярное действие ангиотензина II не зависит от высоты подъема АД [37].

Активные формы кислорода (АФК) являются ключевыми медиаторами повреждения мозга при АГ. При АГ повышается продукция АФК в сосудах головного мозга [22]. Одним из потенциальных источников АФК при АГ [88] является фермент никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН)-оксидаза, обуславливающая возникновение цереброваскулярных осложнений АГ [108]. При этом сосуды головного мозга имеют больший потенциал для производства АФК НАДФН-оксидазой, чем системные сосуды [152].

* * *

При АГ снижение вазоконстрикторного и/или вазодилатационного резерва МК и ортостатические гипотензия и/или гипертензия являются факторами риска цереброваскулярных осложнений и поражения органов-мишеней.

Известно, что системное АД может влиять на скорость МК и затруднять оценку ЦВР_{CO2}. Но возможность исследовать ЦВР_{CO2}, не зависимую от АД, изучена недостаточно.

Большинство авторов исследовали ЦВР_{CO2} при АГ в среднем и пожилом либо в детском возрасте. Так, в ряде исследований показано снижение ЦВР на гиперкапнию при АГ, в то же время в других исследованиях у данной категории лиц не обнаруживают снижение ЦВР_{CO2}. Кроме того, лишь единичные авторы при оценке ЦВР_{CO2} учитывали влияние системного АД при проведении гиперкапнического и гипокапнического тестов.

При исследовании кардиоваскулярной реактивности на ортостаз при АГ у лиц среднего и пожилого возраста рядом авторов показана ортостатическая гипотензия, другими – ортостатическая гипертензия. При этом большинство работ при исследовании ортостатических реакций оценивают изменение

системного АД не ранее 1-й мин ортостаза, не учитывая начальные реакции системной и церебральной гемодинамики в первые 5-30 сек ортостаза.

Таким образом, данные исследований различаются и вопрос об изменении реактивности на CO_2 и ортостаз при АГ остается дискуссионным. Кроме того, при АГ в юношеском возрасте ЦВР_{CO_2} изучена недостаточно и не берется во внимание роль системного АД в изменении МК и показателей ЦВР_{CO_2} . Имеются лишь единичные работы с исследованием начальных ортостатических реакций при АГ в среднем и пожилом возрасте, но при АГ в юношеском возрасте начальные ортостатические реакции системной и церебральной гемодинамики ранее не исследовались.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал и объект 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 на CO_2 и оценки влияния системного АД на МК при гиперкапнии и гипокапнии обследовали 11 (шесть юношей и пять девушек) здоровых некурящих добровольцев 19–24 лет. Все испытуемые не предъявляли каких-либо жалоб со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой системы, имели на момент исследования систолическое АД (САД) в пределах 100-139 мм рт.ст. и диастолическое АД (ДАД) в пределах 60-89 мм рт.ст. Девушки на момент исследования не принимали гормональные контрацептивы и проходили исследование в конце лютеиновой или начале фолликулярной фазы менструального цикла. Средний (SD) рост, масса тела и индекс массы тела (ИМТ) составили 1,7(0,1) м, 66,0 (14,2) кг и 21,7(3,3) кг/м², соответственно.

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. Клиническая характеристика юношей с АГ и здоровых юношей представлена в таблице 2.1.

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 (САД в пределах 100-139 мм рт.ст. и ДАД в пределах 60-89 мм рт.ст.) 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 – нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу. Диагнозы были установлены терапевтом и эндокринологом поликлиники на основании анамнеза, данных физикального обследования, лабораторных и ультразвуковых методов исследования и соответствовали рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2008г.) и Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Таблица 2.1

Характеристика групп исследования

Показатель	Группа здоровых юношей n=23	Группа юношей с АГ n=20
Возраст, лет	18–24	19–25
Рост, м	1,80 (1,75; 1,85)	1,83 (1,78; 1,89)
Масса тела, кг	75,0 (65,0; 80,0)	89,5 (79,5; 104,5) *
ИМТ, м ² /кг	22,3 (21,6; 23,8)	28,1 (23,7; 31,1) *
Курящие юноши, n (%)	9 (39)	9 (45)

Примечание: данные представлены в виде Ме (25; 75%); * – p<0,05 по сравнению со здоровыми юношами.

Добровольцы были проинформированы о протоколах исследования и используемых приборах и дали письменное согласие на участие в исследовании.

Исследования соответствовали стандартам, установленным в Хельсинкской декларации, и были одобрены локальным комитетом по биомедицинской этике Алтайского государственного медицинского университета.

2.2 Методики исследования

Оценивали параметры церебральной гемодинамики с помощью транскраниального доплерографического мониторинга (ТКДГ) с капнографией, параметры системной гемодинамики – с помощью непрерывного неинвазивного измерения АД «от сокращения – к сокращению» методом пальцевой фотоплетизмографии.

2.2.1 ТКДГ-мониторинг с капнографией

Церебральный кровоток исследовали с помощью билатерального ТКДГ-мониторинга (Ангиодин-Универсал, БИОСС, Россия). Использовали 2-МГц импульсно-волновые ультразвуковые зонды, закрепленные в области средних темпоральных акустических окон с обеих сторон с помощью специального головного шлема. Проводилась оценка средней по времени максимальной скорости кровотока в М1 сегменте средних мозговых артерий с обеих сторон (Time-Adjusted Maximum arterial velocity, ТАМХ прСМА и левСМА, см/с), а также индекса резистентности Пурсело (Pourcelot resistive index, RI прСМА и левСМА, у.е.). Локация скорости кровотока в М1 сегменте СМА проводилась на глубине ~ 55 мм интракраниального пространства через среднее транстемпоральное акустическое окно согласно критериям R. Aaslid [15].

Капнографический контроль осуществляли с помощью инфракрасного капнографического модуля (ОЕМ module, Oridion Systems Ltd, Израиль), встроенного в Ангиодин-Универсал, с оценкой парциального давления CO_2 в конце выдоха (end-tidal partial pressure of CO_2 , P_{ETCO_2} , мм рт.ст.). P_{ETCO_2} отличается от P_{aCO_2} всего на 1-2 мм рт. ст. и адекватно отражает его значение [157].

2.2.2 Мониторинг системной гемодинамики «от сокращения – к сокращению»

Для исследования системной гемодинамики проводили мониторинг САД (мм рт.ст.), ДАД (мм рт.ст.) и среднего гемодинамического АД (СрАД, мм рт.ст.) и пульса (уд./мин) методом непрерывного неинвазивного измерения (CNAP Monitor 500, CNSystems, Австрия). Такая методика, впервые предложенная чешским исследователем J.Рeñáz в 1973 г. [166], позволяет измерять АД на каждое сердечное сокращение и исследовать немедленные реакции на функциональные воздействия. В основе такого измерения лежит метод разгруженной артерии, который основан на непрерывной оценке объемной пульсовой волны с помощью фотоплетизмографии и использовании специальной электропневматической системы, создающей в пальцевой манжете давление, противодействующее растяжению пальцевых артериальных сосудов.

2.2.3 Сатурацию артериальной крови кислородом (SpO₂, %) измеряли методом пульсоксиметрии (BPM-200, Biosys, Корея).

2.3 Функциональные пробы

Для оценки цереброваскулярной и кардиоваскулярной реактивности использовали функциональные нагрузки в виде гиперкапнии, гипокапнии и ортостаза. Все исследования проходили в тихой проветриваемой лаборатории во второй половине дня. Все испытуемые получили указание за 12 часов перед исследованием воздержаться от употребления кофеина и алкогольных напитков, за 4 часа воздержаться от приема пищи и выполнения какой-либо активной деятельности и не курить в день исследования. На момент исследования все здоровые добровольцы имели нормальное АД.

2.3.1 Гиперкапнический и гипокапнический тесты

При исследовании ЦВР_{CO₂} оценивали вазодилатационный и вазоконстрикторный резервы МК. В качестве вазодилатирующего стимула использовали гиперкапнию, создаваемую с помощью возвратного дыхания. Последнее осуществлялось через дыхательный контур «Карбоник 01» (ООО НПК «Карбоник», Россия) и заключалось в повторном вдыхании последней (альвеолярной) порции выдыхаемого воздуха, содержащего повышенную концентрацию CO₂ и пониженную концентрацию O₂. Возвратное дыхание через «Карбоник 01» осуществляется за счет создания дополнительного объема «мертвого» пространства (ДОМП) при помощи оригинальной кассеты в виде ячеистой структуры.

Существуют различные варианты вазодилатирующего стимула. Так, помимо возвратного дыхания, используют задержку дыхания, введение ацетазоламида (ингибитор карбоангидразы), вдыхание газовой смеси с 4-5% содержанием CO₂. Названные способы имеют ряд недостатков, на фоне которых возвратное дыхание является оптимальным способом создания гиперкапнии [144]. Но при возвратном дыхании возникает не только гиперкапния, но и гипоксия. Однако реакция МК на сочетанное воздействие гипоксии и гиперкапнии в основном определяется уровнем P_{aCO_2} , а не дефицитом P_{aO_2} [18], поэтому мы выбрали возвратное дыхание для оценки влияния гиперкапнии на скорость МК и системное АД.

Для исследования вазоконстрикторного резерва МК использовали гипокапнию, создаваемую методом спонтанной гипервентиляции. Последняя заключается в произвольном глубоком и частом (один дыхательный цикл за 2 с) дыхании. Мы не стали применять гипервентиляцию с большей частотой и более длительную по времени, чем 2 мин, т.к. это могло вызывать значительный дыхательный дискомфорт.

Перед проведением гиперкапнического и гипокапнического тестов испытуемых предупреждали о возможном возникновении неприятных ощущений

при возвратном дыхании в виде чувства нехватки воздуха и прилива крови к голове, при гипервентиляции – головокружения. При проведении исследования испытуемые находились в положении лежа на спине с удобным валиком под головой и надетой дыхательной маской, которая была соединена с капнографом. Все добровольцы прошли три этапа исследования: нормовентиляция, возвратное дыхание и гипервентиляция (рис. 2.1). На первом этапе нормовентиляции испытуемые в течение 5 мин дышали комнатным воздухом (нормокапния). Вторым этапом было возвратное дыхание, с помощью которого мы создавали гиперкапнию. Для этого к маске присоединялся дыхательный контур с ДОМП 1000 мл и испытуемые дышали через него в течение 10 мин. Это обеспечивало повышение P_{ETCO_2} на 10-15 мм рт. ст. После возвратного дыхания следовал 5-минутный отдых, в течение которого параметры системной и церебральной гемодинамики, а также уровень P_{ETCO_2} и SpO_2 возвращались к исходным значениям. Затем следовал 2-минутный этап гипервентиляции, с помощью которой мы создавали гипокапнию. Это обеспечивало снижение P_{ETCO_2} на 10-15 мм рт. ст.

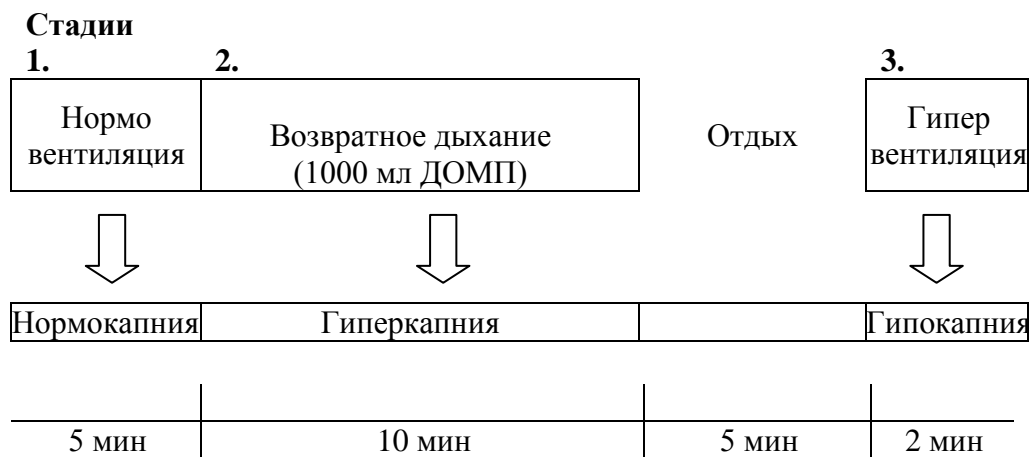


Рисунок 2.1 Стадии гиперкапнического и гипокапнического теста

Создаваемые с помощью возвратного дыхания и гипервентиляции гиперкапния и гипокапния позволяют охватить широкий диапазон P_{ETCO_2} . Однако мы не стали создавать постепенное увеличение концентрации CO_2 от гипокапнии до гиперкапнии, как в методе возвратного дыхания J. Duffin [14], т.к. считаем, что более физиологичным является повышения и снижения P_{aCO_2} от исходного состояния нормокапнии.

2.3.2 Активная ортостатическая проба

Для исследования гемодинамических реакций используют пробу с активным ортостазом, когда пациент встает самостоятельно, и пассивный ортостаз – на поворотном столе. По сравнению с пассивным, активный ортостаз обеспечивает более выраженную системную вазоконстрикцию и позволяет оценивать начальные реакции в первые 30 с ортостаза, которых может не возникать при пассивном ортостазе [126]. К тому же для проведения АОП не требуется дополнительного оборудования, что делает ее доступной.

АОП проводилась после предварительного 10-минутного отдыха. В качестве исходного положения выбрали положение сидя с комфортной поддержкой на уровне голеней и спины, в котором испытуемые находились в течение 5 мин. Затем испытуемые самостоятельно быстро без задержки переходили в вертикальное положение. В ортостазе находились в течение 10 мин расслабленно без напряжения мышц, расставив ноги на ширину плеч. Основные этапы АОП показаны на рисунке 2.2.

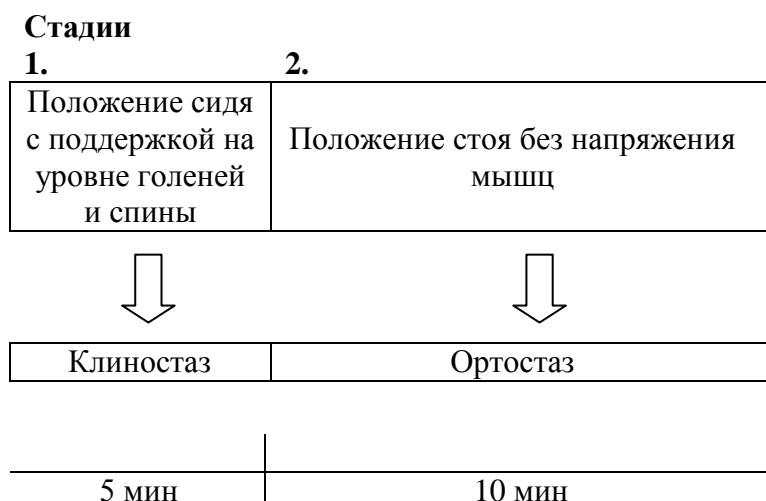


Рисунок 2.2 Стадии активной ортостатической пробы

Выбрали исходное положение сидя, а не положение лежа, по ряду причин. При переходе из горизонтального в вертикальное положение могли сдвинуться ультразвуковые зонды и возникнуть помехи на доплерограммах, такой переход мог вызвать выраженную вестибулярную реакцию, что повлекло бы за собой необходимость повторять исследование.

После окончания исследования у всех испытуемых проводился опрос на предмет возникновения при пробе хотя бы одного из следующих симптомов: головокружение, головная боль, потемнение в глазах, слабость – как проявление церебральной гипоперфузии [126].

2.4 Обработка и анализ данных

2.4.1 Исследование реактивности на CO_2

Для каждого этапа исследования значения параметров системной и церебральной гемодинамики, P_{ETCO_2} и SpO_2 были сопоставлены во времени между собой и фиксировались каждые 10 с в статистические программы для дальнейшей обработки. Данные всех параметров были усреднены в течение периода нормакапнии для каждого испытуемого. Были вычислены максимальные

изменения всех параметров при гиперкапнии и гипокапнии относительно исходных значений при нормокапнии и их процентные значения. Рассчитывали индекс цереброваскулярной реактивности на гиперкапнию (ЦВР_{гипер}) и гипокапнию (ЦВР_{гипо}) как процент изменения скорости кровотока в правой и левой СМА на 1 мм рт.ст. P_{ETCO_2} относительно исходного значения при нормокапнии [84], как наиболее стандартизованный метод оценки ЦВР на CO_2 [144].

2.4.2 Исследование реактивности на активный ортостаз

Значения параметров системной и церебральной гемодинамики и P_{ETCO_2} были сопоставлены во времени между собой при исходном положении сидя и ортостазе для каждого испытуемого. Оценивали начальные реакции системной и церебральной гемодинамики в первые 30 с от начала ортостатики и продолжительные – в течение 10 мин стояния.

При исследовании начальных реакций для каждого юноши рассчитывали максимальные сдвиг параметров каждые 3 с ортостаза с момента начала вставания и их процентные значения, затем усредняли для каждой группы. При этом за исходное значение параметра принимали среднее значение за 15-30 с непосредственно перед ортостатикой (выбирался период относительно стабильных показаний). Критериями начальной ортостатической гипотензии (НОГ) считали преходящее снижение ДАД более 20 мм рт.ст. и/или САД более 40 мм рт.ст. [126]. Изменение скорости МК по отношению к изменению АД определялось путем деления индивидуальных изменений ТАМХ в СМА к соответствующему процентному изменению СрАД, затем эти коэффициенты усреднялись для каждой группы. При расчете данного коэффициента в момент максимального снижения ДАД для каждой группы, он рассматривался как индекс церебральной ауторегуляции [74].

Для исследования продолжительных изменений системной и церебральной гемодинамики и P_{ETCO_2} рассчитывали сдвиги параметров как разность значений

при исходном положении (среднее за последние 2-3 мин) и каждую минуту в ортостазе. Ортостатическая гипотензия (ОГ) расценивалась как снижение САД более 20 мм рт.ст. и/или ДАД более 10 мм рт.ст. [134].

2.4.3 Статистический анализ результатов

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 достоверность 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. Для сравнения частоты встречаемости признаков в непараметрических совокупностях использовали точный двусторонний критерий 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 $p < 0,05$.

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В настоящей главе представлены результаты исследования параметров мозгового кровотока, системного АД и пульса, SpO_2 и P_{ETCO_2} при артериальной гипертензии и нормотензии в юношеском возрасте, их изменение и связь при возвратном дыхании, гипервентиляции и активном ортостазе.

3.1 Роль системного АД в изменении скорости мозгового кровотока при гиперкапнии и гипокапнии

Для оценки влияния системного АД на индексы ЦВР_{CO2} мы исследовали изменение скорости МК и АД при гиперкапнии и гипокапнии в зависимости от уровня P_{ETCO_2} . Затем оценили изменение показателей ЦВР_{CO2} при гиперкапнии и гипокапнии и сопоставили с динамикой среднего АД. В исследовании участвовали 11 здоровых некурящих добровольцев (шесть юношей и пять девушек). У одного добровольца доплерограмма кровотока в СМА была получена только с одной стороны из-за плохого трансстемпорального акустического окна.

3.1.1 Системная гемодинамическая реакция на гиперкапнию и гипокапнию

При спокойном дыхании P_{ETCO_2} составило 33,6 (SD 3,1) мм рт. ст., при этом у здоровых девушек P_{ETCO_2} находилось в пределах 29-33 мм рт. ст., а у юношей – в пределах 30-40 мм рт. ст. Использование дыхательного контура с ДОМП 1000 мл позволило достигнуть значимого прироста P_{ETCO_2} уже на 10-й с возвратного дыхания. P_{ETCO_2} продолжало увеличиваться в течение 60 с, а затем находилось на достигнутом уровне с незначительными колебаниями.

При возвратном дыхании СрАД начинало значимо увеличиваться на 4,1 (SD 3,8) мм рт. ст. с 30-й с, далее СрАД продолжало увеличиваться до 2-й мин и находилось на достигнутом уровне с некоторыми колебаниями. Пульс увеличивался с 20-й с и оставался повышенным до конца возвратного дыхания. SpO₂ постепенно снижалась в течение 2-3 мин и оставалась сниженной до конца возвратного дыхания. Пример типичных изменений среднего АД, пульса и SpO₂ за период возвратного дыхания и гипервентиляции по сравнению с показателями в покое при нормовентиляции приведен на рисунке 3.1.

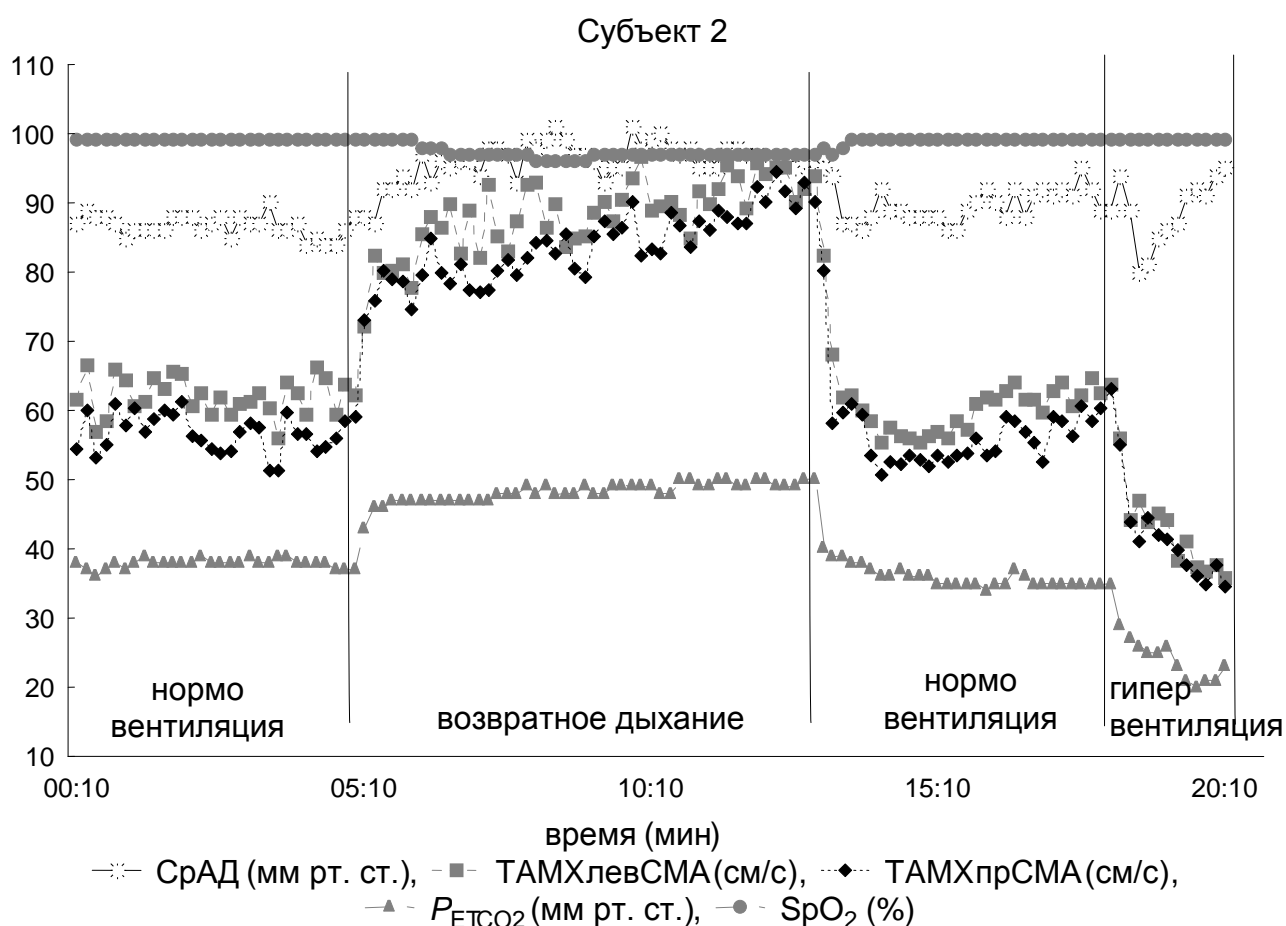


Рисунок 3.1 Типичная запись исследуемых параметров у субъекта 2 в течение этапов гиперкапнического и гипокапнического тестов

Гипервентиляция обеспечивала значимое снижение P_{ETCO_2} также с 10-й с, в дальнейшем P_{ETCO_2} продолжало постепенно снижаться в течение всего этапа гипервентиляции. СрАД значимо снижалось на 6,8 (4,9) мм рт. ст. с 20-й с., а

пульс значительно увеличивался с 10-й с, и оставались измененными до конца гипервентиляции.

Максимальные изменения показателей системной гемодинамики, скорости кровотока в СМА и респираторной системы за период возвратного дыхания и гипервентиляции представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1

Изменение параметров церебральной и системной гемодинамики, P_{ETCO_2} и SpO_2 при возвратном дыхании и гипервентиляции

Параметры	Нормо вентиляция	Возвратное дыхание	Гипервентиляция
ТАМХ левСМА	65,7 (8,3)	100,7 (16,3)	34,2 (7,3)
Δ ТАМХ левСМА		35,0 (10,4)	-31,5 (7,2)
% ТАМХ левСМА		53,1 (13,2)	-47,9 (9,0)
ТАМХ прСМА	64,2 (9,3)	93,8 (36,5)	34,7 (7,1)
Δ ТАМХ прСМА		35,4 (16,0)	-29,6 (7,1)
% ТАМХ прСМА		54,3 (21,0)	-41,8 (16,0)
СрАД	89,9 (9,3)	108,7 (13,9)	79,4 (9,0)
Δ СрАД		18,9 (9,6)	-10,1 (4,5)
% СрАД		20,9 (11,2)	-11,2 (4,4)
Пульс	76,5 (8,7)	99,0 (10,8)	108,4 (16,8)
Δ Пульс		22,5 (8,7)	32,6 (17,4)
% Пульс		30,2 (14,2)	44,4 (25,7)
P_{ETCO_2}	33,6 (3,1)	48,2 (3,7)	18,8 (3,3)
Δ P_{ETCO_2}		14,6 (2,7)	-14,7 (5,1)
% P_{ETCO_2}		43,8 (9,3)	-43,4 (12,1)
SpO_2	98,2 (0,6)	93,5 (2,8)	99,0 (0)
Δ SpO_2		-4,7 (3,2)	0,8 (0,6)

Примечание: данные представлены в виде М (SD); Δ (%) – изменение (процентное) параметра относительно исходного значения при нормовентиляции.

ТАМХ левСМА / прСМА – средняя по времени максимальная скорость кровотока в левой (правой) средней мозговой артерии (см/с); СрАД – среднее гемодинамическое артериальное давление (мм рт. ст.); пульс (уд./мин); P_{ETCO_2} – парциальное давление углекислого газа в конце выдоха (мм рт. ст.); SpO_2 – сатурация артериальной крови кислородом (%).

По данным ANOVA была обнаружена зависимость СрАД от уровня P_{ETCO_2} при возвратном дыхании и гипервентиляции (рис. 3.2). Post-hoc анализ показал, что при возвратном дыхании СрАД значительно повышалось при увеличении P_{ETCO_2} на 8,9 (SD 1,8) мм рт. ст. и при достижении его 42,5 (SD 2,2) мм рт. ст. При гипервентиляции СрАД значительно снижалось при уменьшении P_{ETCO_2} на 7,1 (SD 3,8) мм рт. ст. и достижении 26,5 (SD 2,6) мм рт. ст.

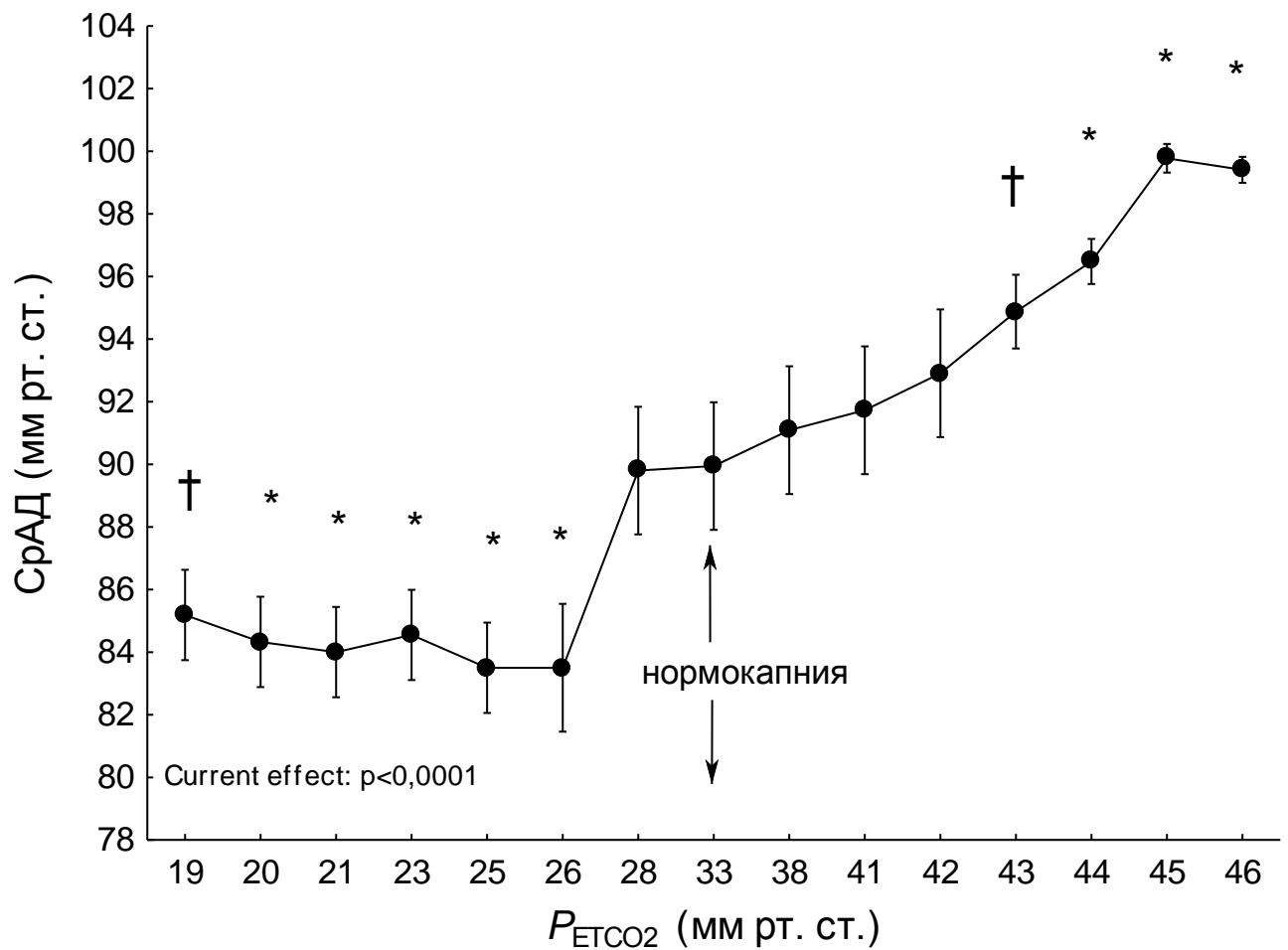


Рисунок 3.2 Влияние уровня P_{ETCO_2} на значение СрАД при гиперкапнии и гипокапнии

* – $p < 0,01$ и † – $p < 0,05$ для СрАД при соответствующих значениях P_{ETCO_2} при гиперкапнии и гипокапнии против СрАД при нормокапнии 33 мм рт. ст. P_{ETCO_2} .

3.1.2 Цереброваскулярный ответ на гиперкапнию и гипокапнию

При возвратном дыхании ТАМХ левой и правой СМА значительно 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} . ТАМХ левой и правой СМА продолжали увеличиваться в течение 60 с, после чего имели незначительные колебания, находясь на достигнутом уровне. Прирост скорости кровотока в СМА с обеих сторон в первые 60 с возвратного дыхания составил 2,5 см/с на 1 мм рт. ст. P_{ETCO_2} , после 60-й с – 3,5 см/с на 1 мм рт. ст. P_{ETCO_2} .

При гипервентиляции ТАМХ левой и правой СМА значительно снижались на 8,1 (SD 6,7) и 11,1 (SD 10,4) см/с, соответственно, уже в первые 10 с. ТАМХ левой и правой СМА продолжали снижаться до 30-й с и затем оставались постоянными, несмотря на продолжающееся постепенное снижение P_{ETCO_2} в течение всего этапа гипервентиляции. Снижение скорости МК до достижения его плато составляло ~ 5,5 см/с на 1 мм рт. ст. P_{ETCO_2} , а затем во время плато составляло 3,5-4 см/с на 1 мм рт. ст. P_{ETCO_2} . Пример типичных изменений скорости кровотока в СМА за период возвратного дыхания и гипервентиляции по сравнению с покоем приведен на рисунке 3.1.

По результатам ANOVA была выявлена зависимость скорости кровотока в правой и левой СМА от уровня P_{ETCO_2} во время возвратного дыхания и гипервентиляции (рис. 3.3).

Так, post-hoc анализ показал, что при возвратном дыхании %ТАМХ левой и правой СМА начинал значительно увеличиваться по сравнению с нормокапнией при значениях P_{ETCO_2} 38,7 (SD 2,8) мм рт. ст., т.е. при изменении P_{ETCO_2} на 5,1 (SD 2,2) мм рт. ст. При гипервентиляции %ТАМХ левой и правой СМА значительно снижался также при уменьшении P_{ETCO_2} на 4,8 (SD 2,4) мм рт. ст., что соответствовало P_{ETCO_2} 28,8 (SD 2,5) мм рт. ст.

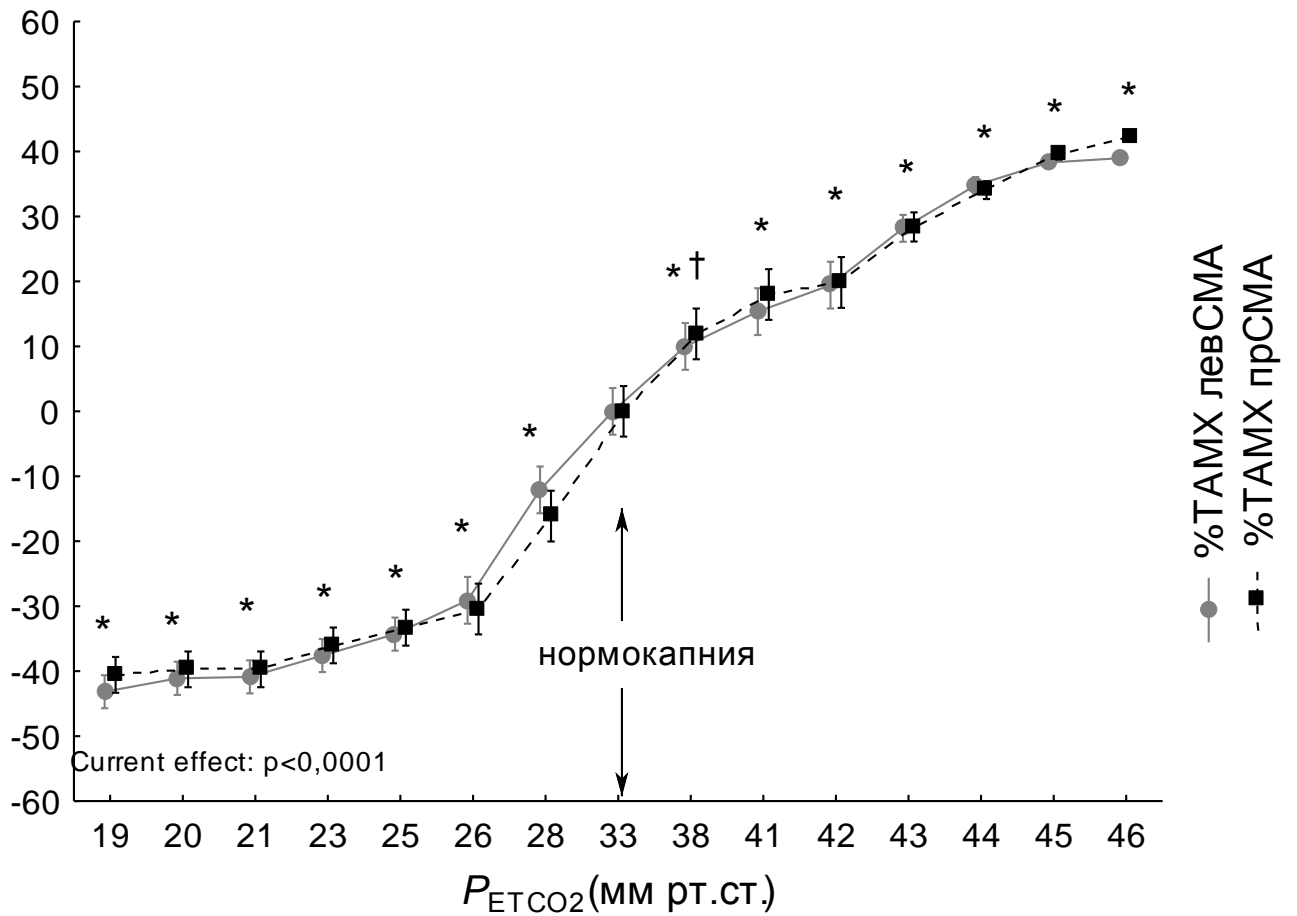


Рисунок 3.3 Влияние уровня P_{ETCO_2} на среднюю скорость кровотока в левой и правой СМА (ТАМХ левСМА и ТАМХ прСМА)

* – $p < 0,01$ и † – $p < 0,05$ для % ТАМХ левой и правой СМА при соответствующих значениях P_{ETCO_2} гиперкапнии и гипокапнии против %ТАМХ левой и правой СМА при нормокапнии 33 мм рт. ст. P_{ETCO_2} .

Корреляционный анализ выявил связь P_{ETCO_2} с ТАМХ левой и правой СМА при возвратном дыхании и гипервентиляции и со СрАД при возвратном дыхании, не было обнаружено никакой связи динамики SpO_2 с P_{ETCO_2} и с ТАМХ левой и правой СМА (табл. 3.2).

Таблица 3.2

Корреляционная связь P_{ETCO_2} и SpO_2 со скоростью кровотока в СМА и средним АД при гиперкапнии и гипокапнии

Параметры	Возвратное дыхание		Гипервентиляция	
	R_s	p	R_s	p
P_{ETCO_2} и ТАМХ левСМА	0,74	< 0,01	0,99	< 0,01
ТАМХ прСМА	0,86	< 0,01	0,92	< 0,01
P_{ETCO_2} и СрАД	0,47	< 0,01	-0,29	0,33
P_{ETCO_2} и SpO_2	0,01	0,94	-0,46	0,11
SpO_2 и ТАМХ левСМА	-0,04	0,77	-0,46	0,11
ТАМХ прСМА	-0,02	0,91	-0,40	0,17

Примечание: R_s – коэффициент корреляции Спирмена.

СрАД – среднее гемодинамическое АД; SpO_2 – сатурация артериальной крови кислородом; ТАМХ левСМА / прСМА – средняя по времени максимальная скорость кровотока в левой (правой) средней мозговой артерии; P_{ETCO_2} – парциальное давление углекислого газа в конце выдоха.

По результатам ANOVA была выявлена зависимость ЦВРгипер и ЦВРгипо от уровня P_{ETCO_2} . По данным post-hoc анализа при P_{ETCO_2} менее 43 мм рт. ст. значения ЦВРгипер не различались между собой, при значениях P_{ETCO_2} более 43 мм рт. ст. ЦВРгипер также не различались между собой. Однако между значениями ЦВРгипер до достижения 43 мм рт. ст. P_{ETCO_2} и после были выявлены значимые различия (рис. 3.4). При P_{ETCO_2} 38-43 мм рт. ст. среднее ЦВРгипер составляла 2,3 (SD 1,4) %/мм рт. ст., а при увеличении P_{ETCO_2} более 43 мм рт. ст. среднее ЦВРгипер увеличивалась до 3,3 (SD 1,2) %/мм рт. ст. ($p < 0,01$).

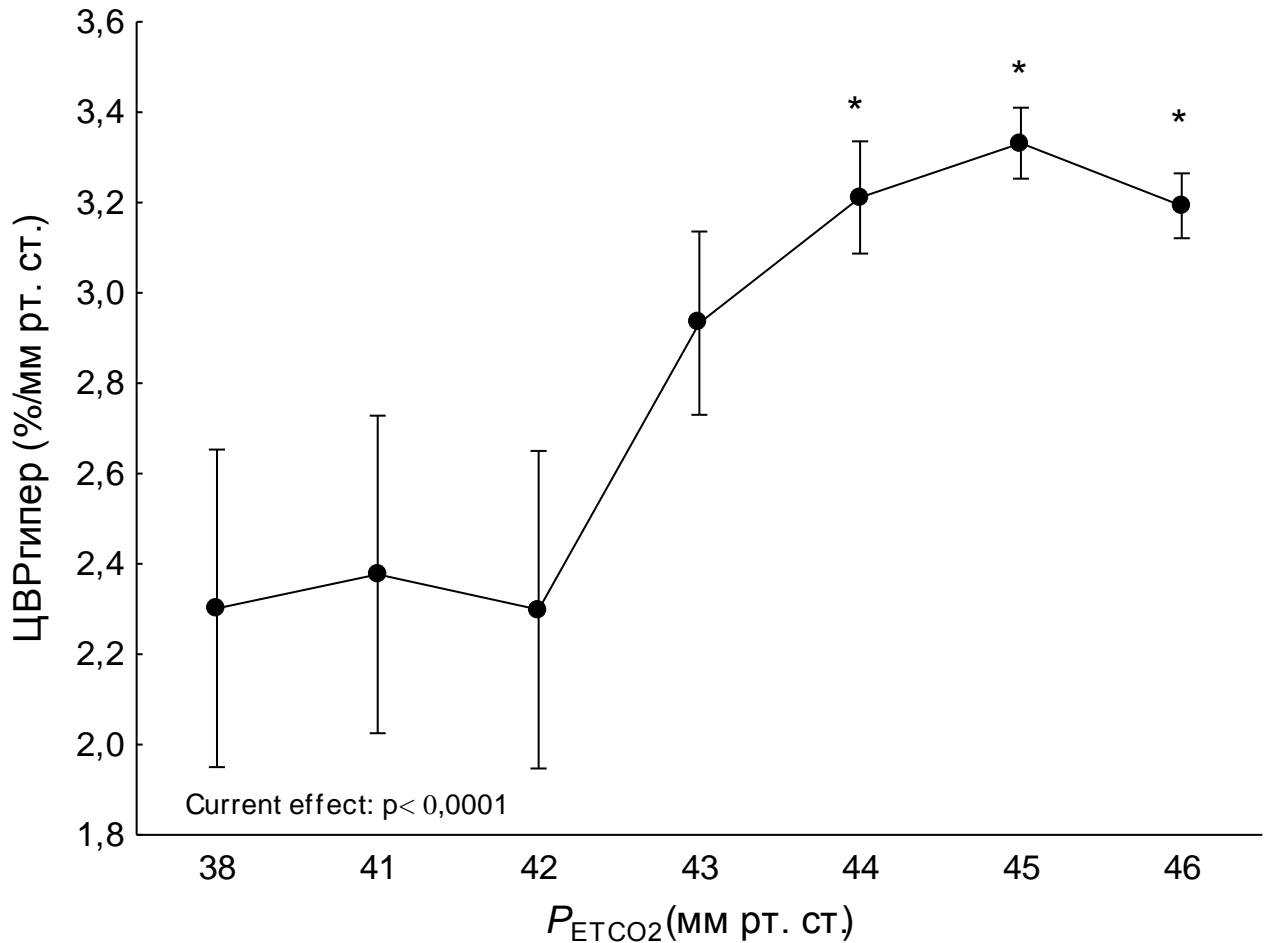


Рисунок 3.4 Влияние уровня P_{ETCO_2} на значение ЦВРгипер при возвратном дыхании

* – $p < 0,01$ для ЦВРгипер при соответствующих значениях P_{ETCO_2} против каждого из значений ЦВРгипер при P_{ETCO_2} 38, 41 и 42 мм рт. ст.

Post-hoc анализ показал, что ЦВРгипо при достижении P_{ETCO_2} 26-25 мм рт. ст. увеличивалась, а при дальнейшем снижении P_{ETCO_2} ЦВРгипо снижалась, и в пределах P_{ETCO_2} с 23 до 19 мм рт. ст. ЦВРгипо не изменялась (рис. 3.5). Среднее ЦВРгипо при 28 мм рт. ст. P_{ETCO_2} составило -3,6 (SD 2,5) %/мм рт. ст., а при 26-25 мм рт. ст. P_{ETCO_2} среднее ЦВРгипо составило -5,9 (SD 3,9) %/мм рт. ст. ($p < 0,01$).

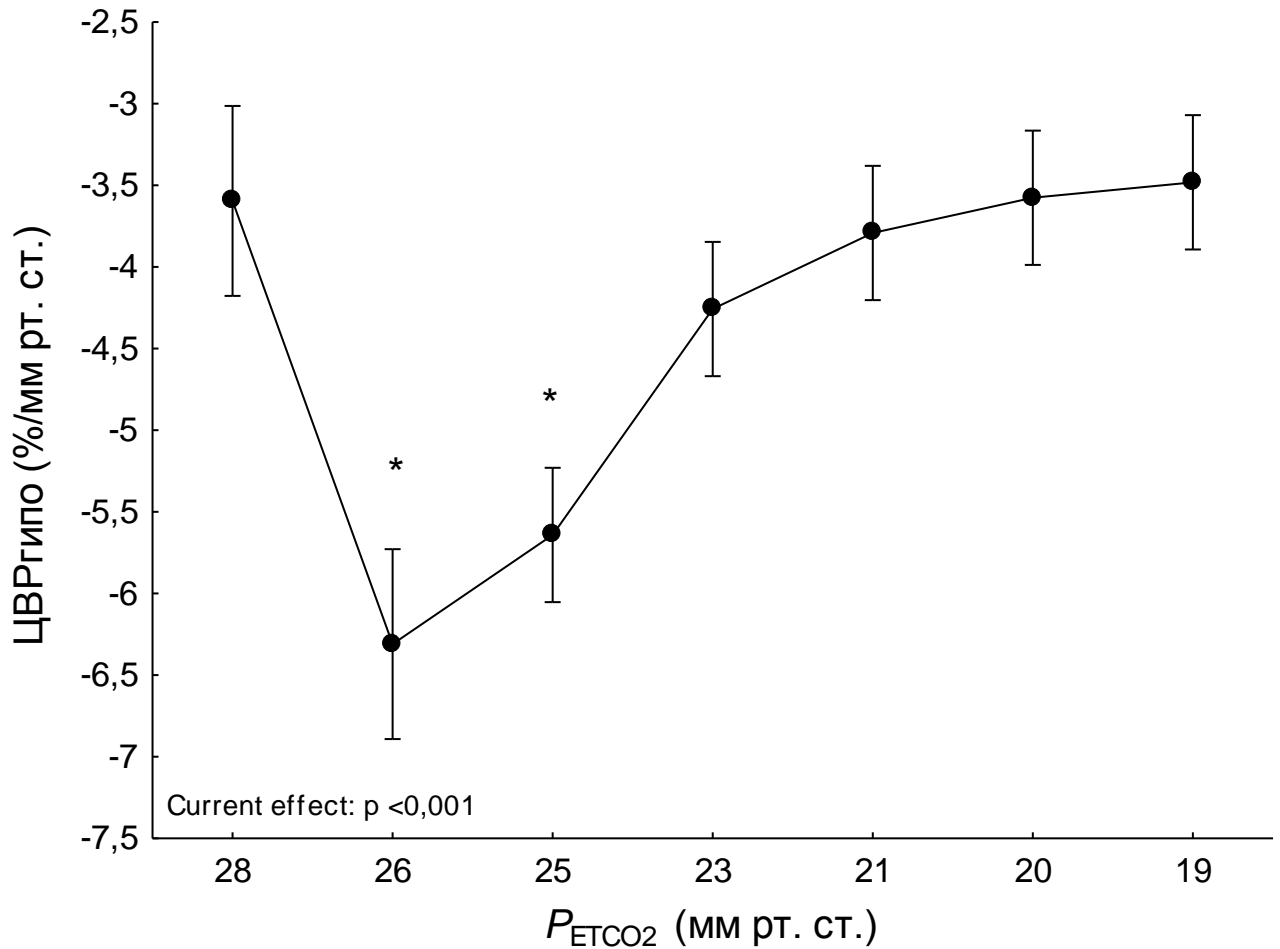


Рисунок 3.5 Влияние уровня P_{ETCO_2} на значение ЦВРгипо при гипервентиляции

* – $p < 0,05$ для ЦВРгипо при соответствующих значениях P_{ETCO_2} против ЦВРгипо при P_{ETCO_2} 23, 21, 20, 19 и 28 мм рт. ст.

Таким образом, увеличение СрАД на 4,1 (3,8) мм рт. ст. при приросте P_{ETCO_2} на 8,9 (SD 1,8) мм рт. ст. и падение СрАД на 6,8 (4,9) мм рт. ст. при снижении P_{ETCO_2} на 7,1 (SD 3,8) мм рт. ст. сопровождаются увеличением реакции скорости МК и изменением показателей ЦВР $_{CO_2}$.

3.2 Цереброваскулярные и кардиореспираторные показатели в покое у юношей с артериальной гипертензией

При исследовании параметров системной гемодинамики, мозгового кровотока, SpO₂ и P_{ЕТСО₂} в покое у юношей с АГ и здоровых юношей были получены следующие результаты, представленные в таблице 3.3. Так, скорость кровотока в СМА у юношей с АГ не отличалась от таковой у здоровых юношей.

Таблица 3.3

Показатели мозгового кровотока, системного АД и пульса, SpO₂ и P_{ЕТСО₂} в покое у здоровых юношей и юношей с АГ

Параметры	Группа здоровых юношей (n=23)	Группа юношей с АГ (n=20)	MW U test p
САД	122,5 (117,9; 128,4)	151,9 (144,4; 157,8)	< 0,0001
ДАД	72,6 (66,5; 76,8)	88,1 (81,3; 93,5)	< 0,0001
СрАД	87,7 (84,4; 92,4)	108,6 (103,1; 112,3)	< 0,0001
Пульс	69,1 (66,3; 73,2)	77,2 (72,2; 81,5)	0,001
SpO ₂ ,	98,4 (97,8; 98,9)	98,2 (97,1; 98,5)	0,46
ТАМХ левСМА	60,0 (53,2; 65,1)	68,6 (58,9; 72,6)	0,06
ТАМХ прСМА	60,7 (54,5; 65,1)	64,3 (53,3; 71,1)	0,52
RI лев СМА	0,52 (0,50; 0,56)	0,51 (0,50; 0,53)	0,18
RI пр СМА	0,50 (0,50; 0,57)	0,51 (0,49; 0,53)	0,64
P _{ЕТСО₂}	34,0 (33,1; 34,9)	35,5 (32,9; 37,6)	0,11

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

САД, ДАД и СрАД – систолическое, диастолическое и среднее гемодинамическое АД, соответственно (мм рт. ст.); пульс (уд./мин); SpO₂ – сатурация артериальной крови кислородом (%); ТАМХ левСМА / прСМА – средняя по времени максимальная скорость кровотока в левой (правой) средней мозговой артерии (см/с); RI левСМА (прСМА) – индекс резистентности в левой (правой) средней мозговой артерии (у.е.); P_{ЕТСО₂} – парциальное давление углекислого газа в конце выдоха (мм рт. ст.).

3.3 Цереброваскулярная и кардиоваскулярная реакция на CO₂ у юношей с артериальной гипертензией

Для выявления изменений цереброваскулярной CO₂-реактивности и кардиоваскулярной реактивности на CO₂ при АГ в юношеском возрасте оценивали реакцию скорости кровотока в обеих СМА, системного АД, пульса и SpO₂ на 10-минутную гиперкапническую нагрузку и 2-минутную гипокапническую нагрузку у 14 юношей с АГ в 12 здоровых юношей.

3.3.1 Цереброваскулярная и кардиоваскулярная реакция на гиперкапнию

В таблице 3.4 приведены значения скорости кровотока в СМА, системного АД, пульса, SpO₂ и P_{ETCO₂} в группе юношей с АГ и группе здоровых юношей за период нормовентиляции, возвратного дыхания и гипервентиляции. Максимальные изменения параметров относительно исходных значений при нормовентиляции за период возвратного дыхания в группах не различались.

Таблица 3.4

Изменения церебральной и системной гемодинамики, SpO₂ и P_{ETCO₂} при возвратном дыхании и гипервентиляции у юношей с АГ и здоровых юношей

Параметры	Нормовентиляция	Возвратное дыхание	Гипервентиляция
Группа здоровых юношей (n=12)			
САД	121,7 (116,7; 127,4)	134,5 (128,5; 142,5)*	106,0 (95,0; 111,0)*
Δ САД		13,2 (10,2; 19,1)*	-18,2 (-22,0; -10,6)*
ДАД	68,5 (63,2; 74,7)	84,5 (73,0; 87,5)*	58,0 (48,0; 64,0)*
Δ ДАД		11,0 (7,3; 18,9)*	-13,6 (-16,5; -9,2)*
СрАД	85,6 (80,7; 90,0)	101,0 (90,0; 107,0)*	70,0 (65,0; 80,0)*
Δ СрАД		13,8 (7,6; 16,2)*	-14,8 (-17,3; -7,0)*
Пульс	69,6 (64,4; 73,6)	89,0 (84,0; 98,0)*	110,0 (94,0; 114,0)*
Δ Пульс		18,6 (16,8; 24,8)*	36,9 (28,0; 43,5)*

Продолжение таблицы 3.4

ТАМХ левСМА	60,2 (56,2; 66,0)	98,4 (85,4; 103,0)*	30,6 (28,7; 33,9)*
Δ ТАМХ левСМА		34,5 (26,8; 44,5)*	-29,9 (-35,1; -27,7)*
ТАМХ прСМА	58,6 (54,5; 67)	95,4 (85,9; 103,0)*	32,3 (27,5; 35,4)*
Δ ТАМХ прСМА		36,0 (25,8; 41,4)*	-28,4 (-34,7; -27,0)*
P_{ETCO_2}	34,6 (33,5; 35)	49,5 (45,5; 50,5)*	18,5 (14,5; 20,0)*
Δ P_{ETCO_2}		14,0 (12,2; 16,0)*	-16,8 (-19,4; -14,9)*
SpO ₂	98,4 (97,8; 98,9)	94,0 (92,5; 95,5)*	99,0 (99,0; 99,0)*
Δ SpO ₂		- 4,3 (-5,8; -2,8)*	0,7 (0,1; 1,3)*
Группа юношей с АГ (n=14)			
САД	154,6 (149; 159,3) [#]	169,0 (159,0; 177,0)*	139,0 (127,0; 151,0)*
Δ САД		15,1 (10,7; 15,7)*	-14,2 (-24,3; -9,3)*
ДАД	88,1 (81,1; 91,4) [#]	96,5 (93,0; 104,0)*	70,0 (66,0; 97,0)*
Δ ДАД		10,5 (8,2; 12,3)*	-14,3 (-19,0; -6,4)*
СрАД	109,7 (105,3; 112,8) [#]	119,0 (116,0; 120,0)*	93,0 (85,0; 104,0)*
Δ СрАД		10,8 (8,5; 12,7)*	-13,3 (-21,3; -8,5)*
Пульс	76,2 (70,6; 79,1)	90,0 (84,0; 96,0)*	101,0 (94,0; 105,0)*
Δ Пульс		14,4 (8,9; 19,4)*	22,8 (15,6; 32,8)*
ТАМХ левСМА	70,5 (59,2; 72,7)	107,0 (99,2; 117,0)*	38,3 (34,1; 43,7)*
Δ ТАМХ левСМА		38,4 (30,2; 44,3)*	-26,3 (-32,8; -23,9)*
ТАМХ прСМА	64,8 (53,6; 71,1)	98,9 (86,7; 110,0)*	36,7 (33,6; 42,1)*
Δ ТАМХ прСМА		37,4 (27,9; 44,5)*	-25,9 (-29,0; -17,2)*
P_{ETCO_2}	34,8 (31,1; 37,1)	47,0 (46,0; 48,0)*	21,0 (20,0; 22,0)*
Δ P_{ETCO_2}		11,7 (10,5; 14,3)*	-13,9 (-15,8; -10,8)*
SpO ₂	98,2 (97,1; 98,5)	93,0 (91,0; 96,0)*	99,0 (99,0; 99,0)*
Δ SpO ₂		- 4,7 (-7,1; -2,2)*	0,8 (0,5; 1,9)*

Примечание: данные представлены в виде Me (25; 75%); Δ – максимальное изменение параметра относительно их значений при нормовентиляции; * – $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными в соответствующей группе; # – $p < 0,001$ по сравнению с группой здоровых юношей.

САД, ДАД и СрАД – систолическое, диастолическое и среднее гемодинамическое АД, соответственно (мм рт. ст.); пульс (уд./мин); ТАМХ левСМА / прСМА – средняя по времени максимальная скорость кровотока в левой (правой) средней мозговой артерии (см/с); P_{ETCO_2} – парциальное давление углекислого газа в конце выдоха (мм рт. ст.); SpO₂ – сатурация артериальной крови кислородом (%).

В группе здоровых юношей при возвратном дыхании САД, ДАД и СрАД значительно повышались с 30 с и оставались повышенными до конца возвратного дыхания. У юношей с АГ реакция системного АД на протяжении 10 мин возвратного дыхания несколько отличалась. Так, САД повышалось со 2-3-й мин и оставалось повышенным до конца возвратного дыхания, ДАД повышалось с 30-й с до 5-6-й мин, а СрАД повышалось с 40-й с и с ~ 5-6-й мин возвратного дыхания колебалось относительно исходных данных (рис. 3.6).



Рисунок 3.6 Динамика изменения САД, ДАД и СрАД в процентах относительно исходных значений при нормокапнии в течение 10 мин возвратного дыхания у юношей с АГ и здоровых юношей

У здоровых юношей пульс значительно повышался с 10-й с возвратного дыхания, а у юношей с АГ – с 1-й мин и оставался повышенным до конца тестирования. SpO_2 в обеих группах снижалась в конце 1-й мин возвратного дыхания (рис. 3.7). Значения системного АД, пульса, SpO_2 и P_{ETCO_2} при возвратном дыхании у здоровых юношей и юношей с АГ показаны в таблицах А.1 и А.2 приложения, соответственно.

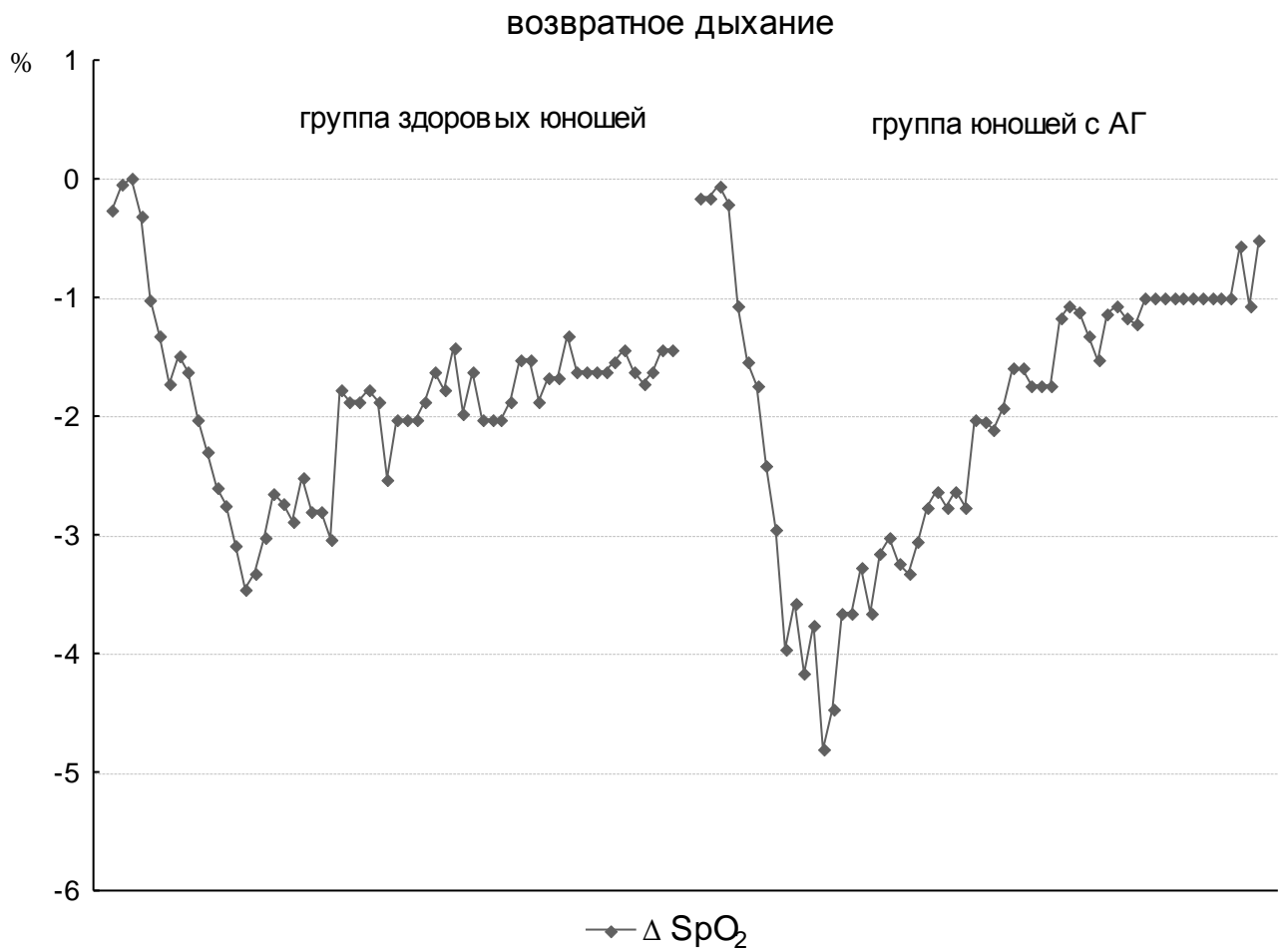


Рисунок 3.7 Динамика изменения SpO_2 относительно исходных значений при нормакапнии в течение 10 мин возвратного дыхания у юношей с АГ и здоровых юношей

В группе здоровых юношей и группе юношей с АГ ТАМХ левой и правой СМА, P_{ETCO_2} повышались с 10-й с возвратного дыхания и оставались повышенными до конца возвратного дыхания (рис. 3.8). При этом обращает на

себя внимание, что у юношей с АГ скорость кровотока в обеих СМА с 5-6-й мин начинала постепенно снижаться, хотя и оставалась значимо повышенной по сравнению с исходом, чего не наблюдалось у здоровых юношей, при сохраняющемся плато P_{ETCO_2} в обеих группах. Значения ТАМХ левой и правой СМА при возвратном дыхании у здоровых юношей и юношей с АГ показаны в таблицах А.1 и А.2 в приложении, соответственно.

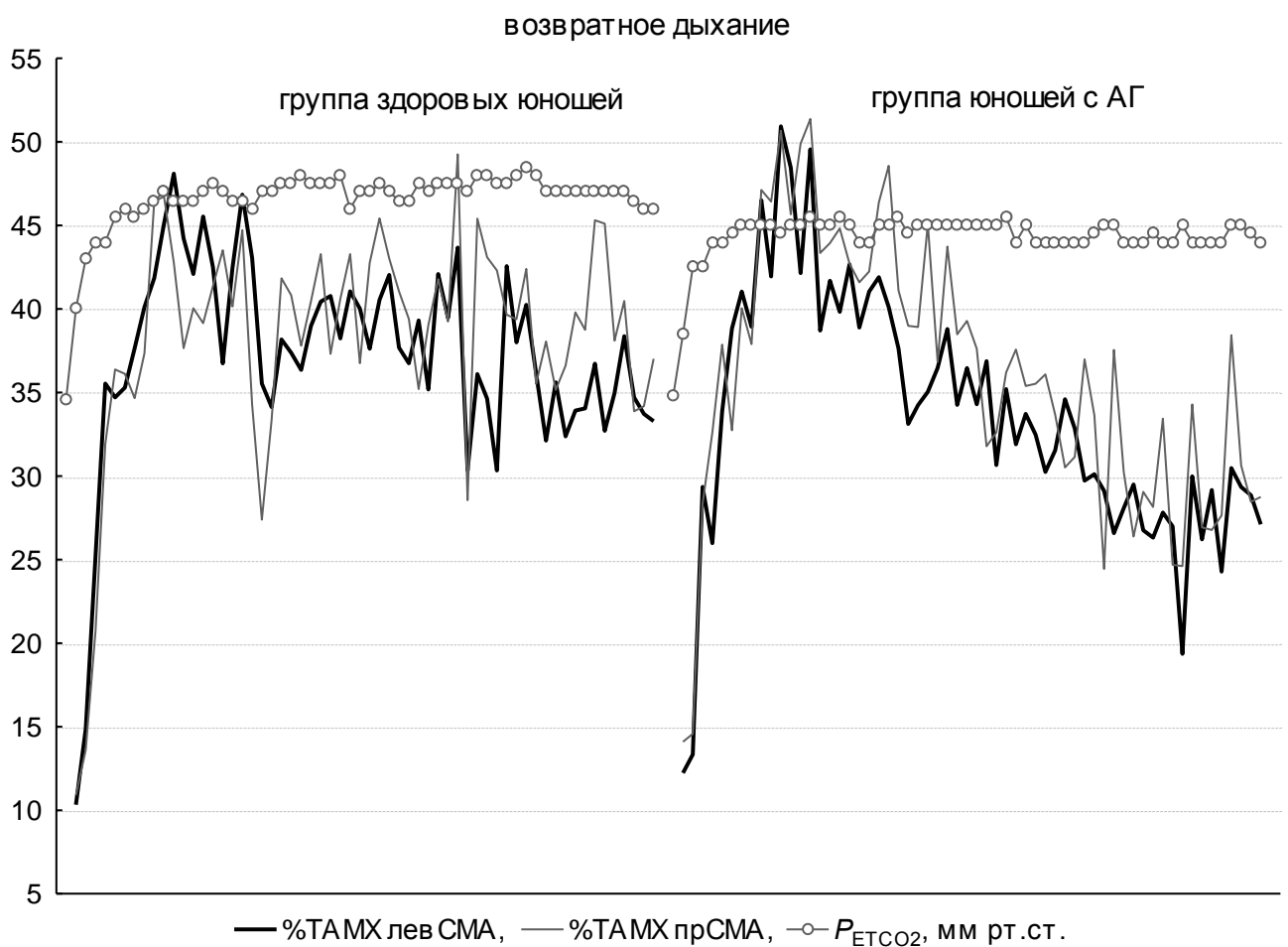


Рисунок 3.8 Динамика изменения средней скорости кровотока (ТАМХ) в левой и правой СМА и P_{ETCO_2} в течение 10 мин возвратного дыхания относительно исходных значений при нормокапнии у юношей с АГ и здоровых юношей

ЦВР на гиперкапнию в СМА справа и слева и в обеих СМА за весь период возвратного дыхания у юношей с АГ не отличалась от ЦВР на гиперкапнию у здоровых юношей (табл. 3.5). На каждые момент исследования (каждые 10 с) ЦВР_{гипер} между группами различалась лишь на 10, 30, 110 и 200-й секундах ($p < 0,05$), а динамика ЦВР_{гипер} в течение 10 мин возвратного дыхания в группах была сходной (рис. 3.9). Однако у юношей с АГ было обнаружено постепенное снижение ЦВР_{гипер} в течение 10 мин возвратного дыхания, после достижения её пика на 2-4-й мин, а у здоровых юношей такой тенденции не наблюдалось. Не было обнаружено корреляционной связи индексов ЦВР_{гипер} с массой тела и ИМТ в группах.

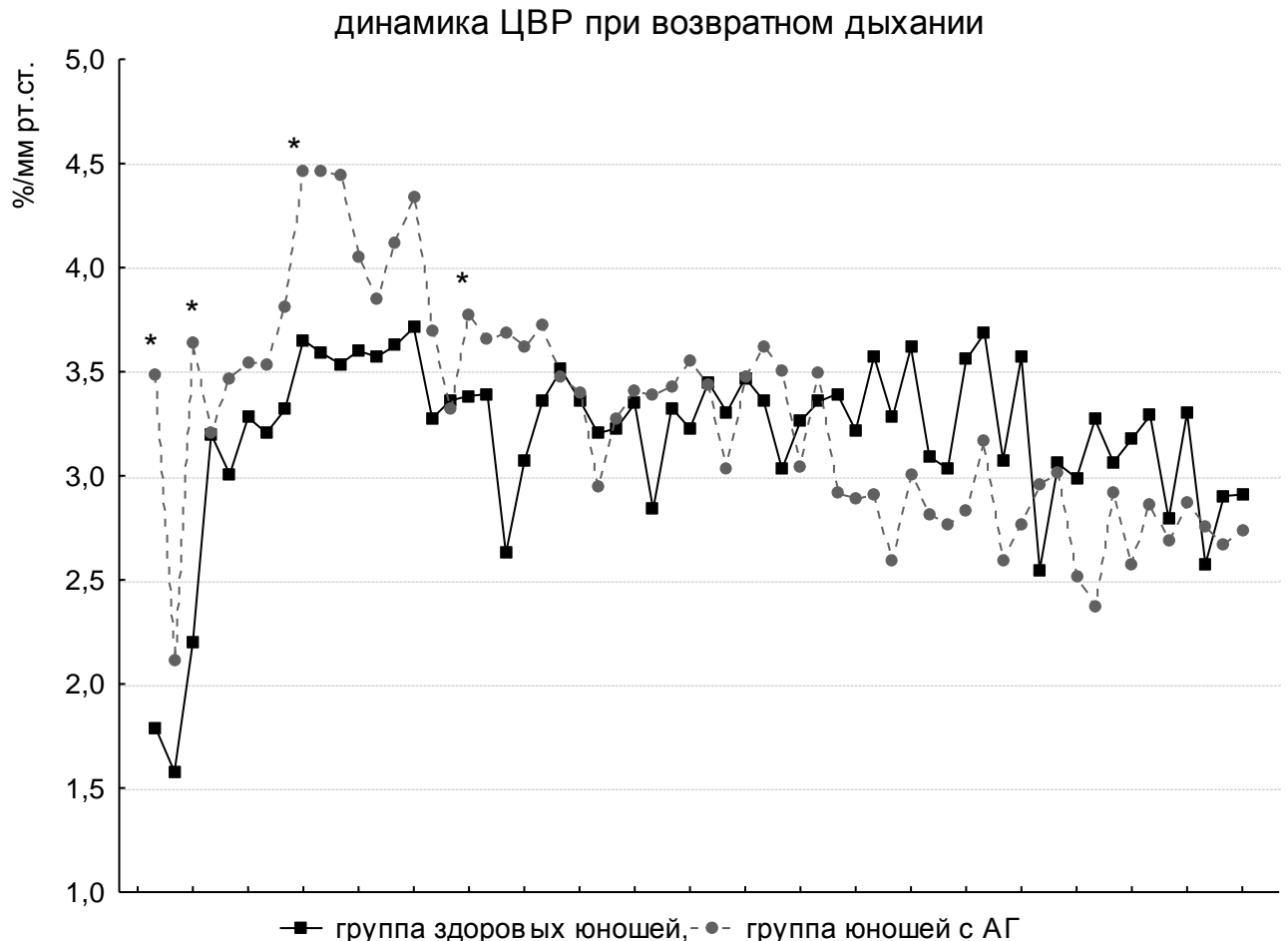


Рисунок 3.9 Динамика ЦВР_{гипер} в течение 10 мин возвратного дыхания у юношей с АГ и здоровых юношей

* - $p < 0,05$ в сравнении со здоровыми юношами.

Таблица 3.5

Значения ЦВР на CO₂ за весь период гиперкапнии и гипокапнии у здоровых юношей и юношей с АГ

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%).

3.3.2 Цереброваскулярный и кардиоваскулярный ответ на гипокапнию

Максимальные изменения системного АД, пульса, скорости кровотока в СМА, P_{ETCO_2} и SpO_2 при гипервентиляции у юношей с АГ не отличались от таковых у здоровых юношей (табл. 3.4).

Динамика системного АД у юношей с АГ при гипервентиляции была схожей с таковой у здоровых юношей. Так, при гипервентиляции в группе здоровых юношей и группе юношей с АГ САД, ДАД и СрАД значительно снижались с 20-й с, затем на 80-90-й с повышались до исходного значения, но ДАД и СрАД у юношей с АГ не повышалось до конца гипервентиляции (рис. 3.10).

В обеих группах пульс значительно повышался с 10-й с гипервентиляции и оставался повышенным до конца тестирования. При гипервентиляции у здоровых юношей SpO_2 значительно повышалась с 30-й с, а у юношей с АГ – с 40-й с, и оставалась повышенной до конца гипервентиляции.

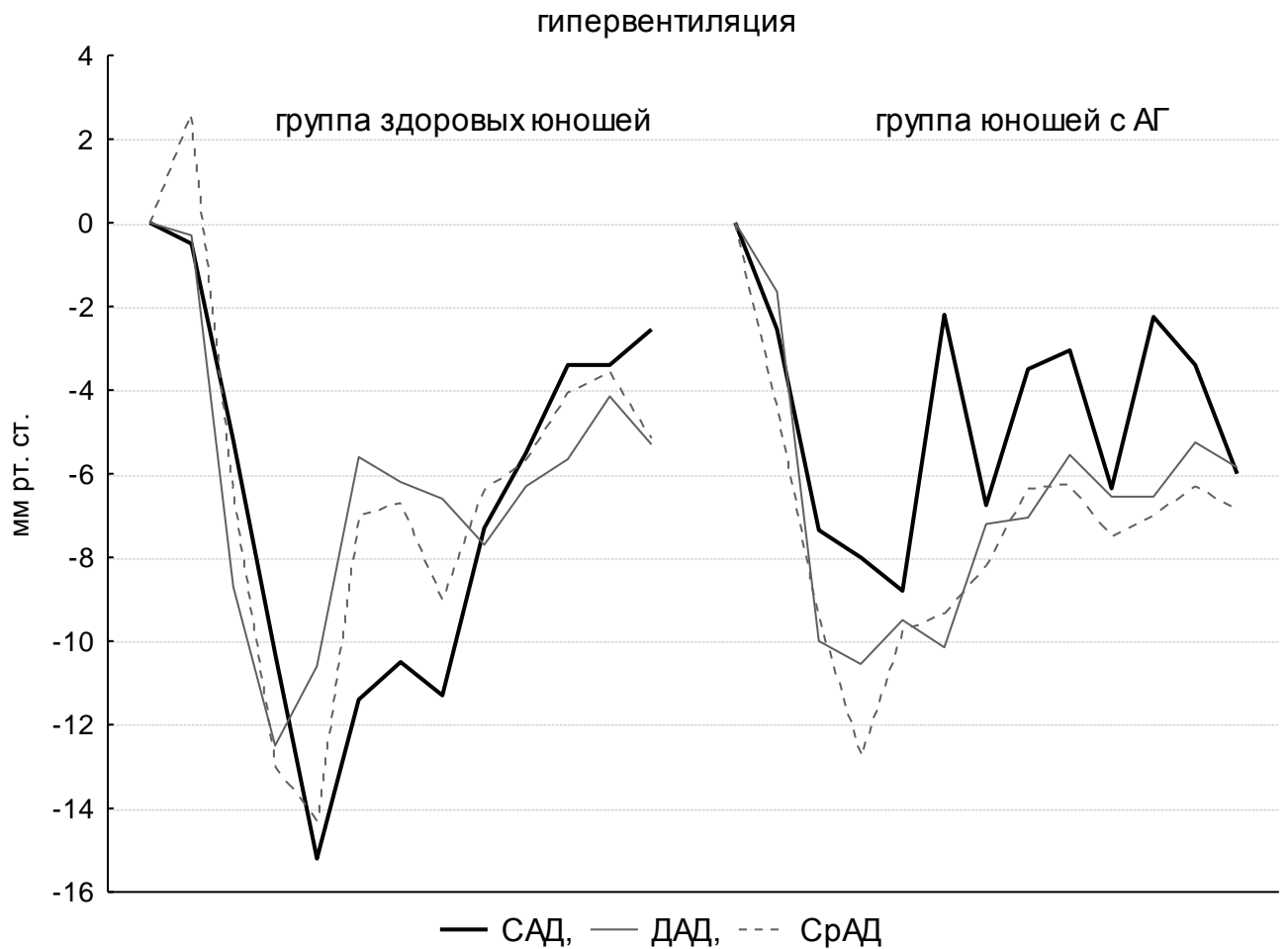


Рисунок 3.10 Динамика изменения САД, ДАД и СрАД в течение 2 мин гипервентиляции относительно исходных значений при нормакапнии у юношей с АГ и здоровых юношей

У юношей с АГ и у здоровых юношей ТАМХ левой и правой СМА, P_{ETCO_2} значительно снижались с 10-й с гипервентиляции (рис. 3.11). Так, максимально снижаясь в первые 30-40 с, средняя скорость кровотока в обеих СМА и P_{ETCO_2} у юношей с АГ и здоровых юношей находились на достигнутом сниженном уровне с дальнейшим незначительным снижением.

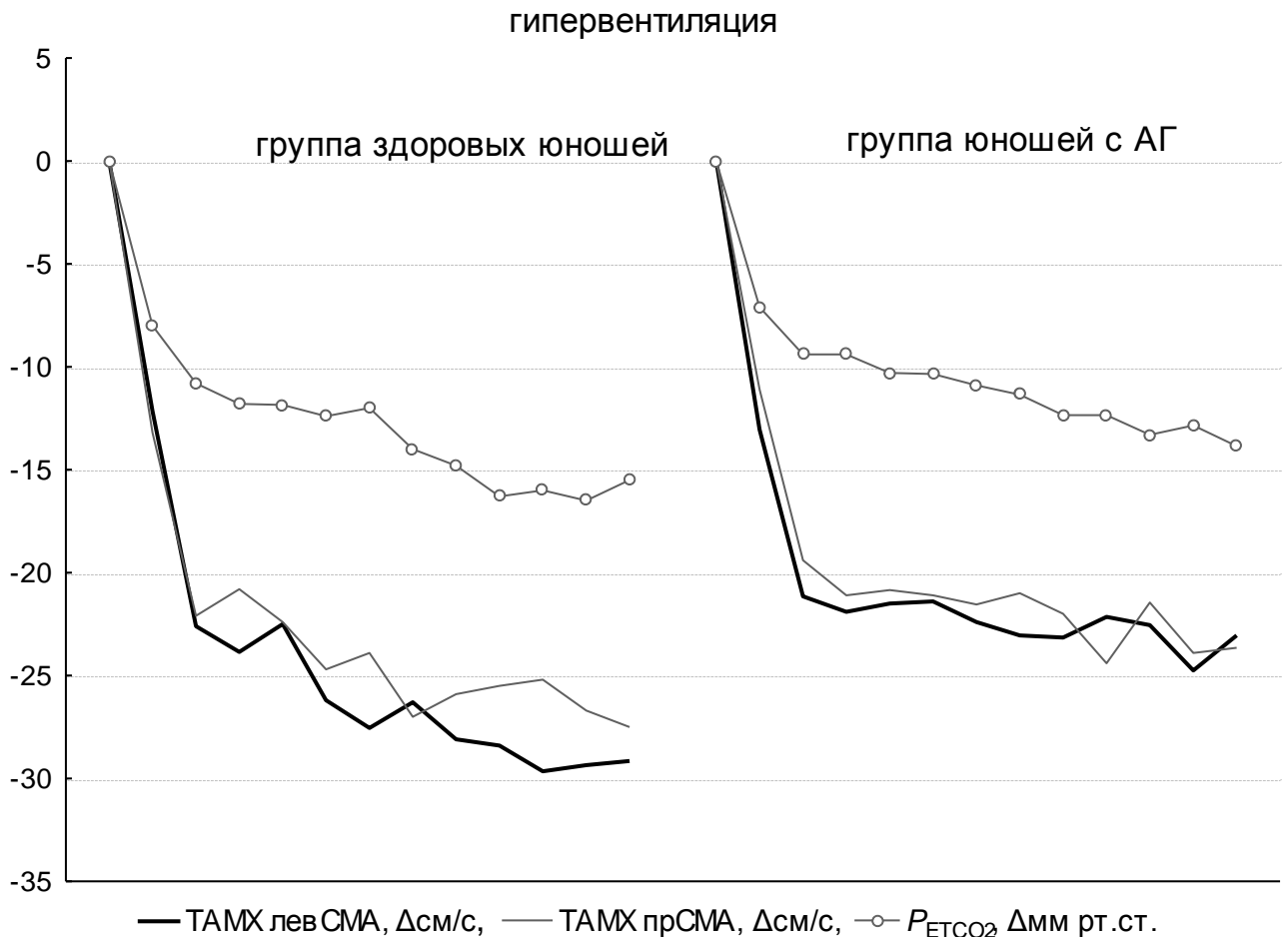


Рисунок 3.11 Динамика изменения средней скорости кровотока (TAMX) в левой и правой СМА и P_{ETCO_2} в течение 2 мин гипервентиляции относительно исходных значений при нормокапнии в группе здоровых юношей и группе юношей с АГ

Значения системного АД, пульса, SpO_2 , P_{ETCO_2} и TAMX левой и правой СМА при гипервентиляции у здоровых и юношей с АГ показаны в таблицах А.3 и А.4 в приложении, соответственно.

ЦВРгипо в СМА справа и слева и в обеих СМА за весь период гипервентиляции в группе юношей с АГ была ниже в сравнении с группой здоровых юношей (табл. 3.5). Однако на каждый момент измерения (каждые 10 с) ЦВРгипо в группах не различалась, за исключением 100-й с гипервентиляции. На рисунке 3.12 отражена динамика изменения ЦВРгипо за весь период гипервентиляции. Не было обнаружено корреляционной связи индексов ЦВРгипо с массой тела и ИМТ в группах.

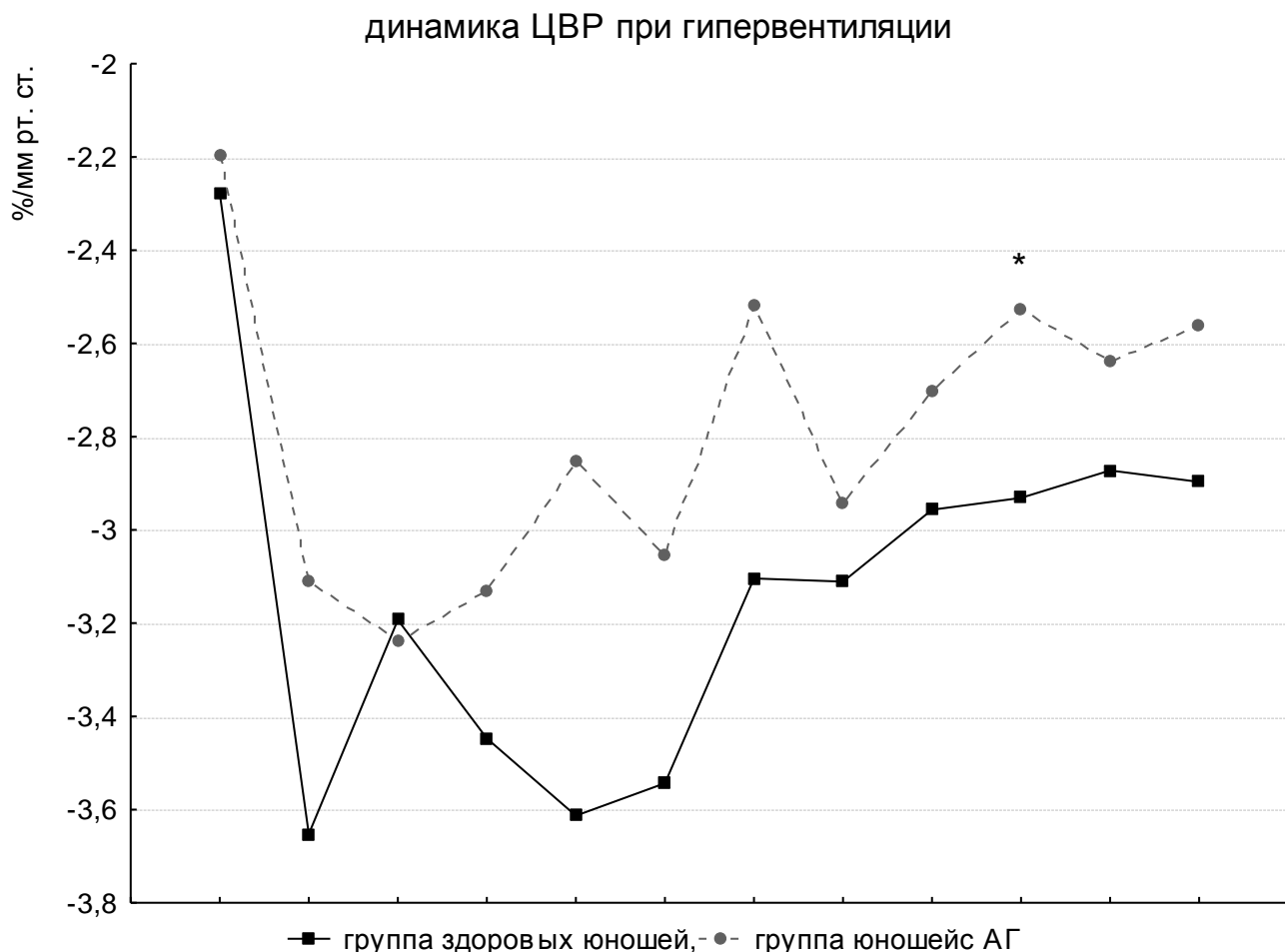


Рисунок 3.12 Динамика ЦВРгипо в течение 2 мин гипервентиляции у юношей с АГ и здоровых юношей

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

В таблице 3.6 представлены результаты корреляционного анализа скорости кровотока в СМА, системного АД и P_{ETCO_2} за период возвратного дыхания и гипервентиляции у юношей с АГ и здоровых юношей. Была обнаружена прямая корреляционная связь динамики среднего АД и показателей ЦВР на CO_2 как у юношей с АГ так и у здоровых юношей. Но при гиперкапнии в группе юношей с АГ также имелась корреляционная связь динамики скорости кровотока в обеих СМА с изменением среднего АД, чего не наблюдается у здоровых юношей.

Таблица 3.6

Корреляционная связь P_{ETCO_2} , среднего АД и скорости кровотока в СМА при гиперкапнии и гипокапнии в группах

Парметры	Группа здоровых юношей (n=12)		Группа юношей с АГ (n=14)	
	Гиперкапния	Гипокапния	Гиперкапния	Гипокапния
P_{ETCO_2} и ТАМХ левСМА	0,44*	0,96*	0,57*	0,90*
ТАМХ прСМА	0,54*	0,90*	0,58*	0,92*
P_{ETCO_2} и СрАД	0,07	-0,03	0,48*	-0,09
P_{ETCO_2} и ЦВР _{CO2}	0,32*	-0,14	0,42*	-0,05
СрАД и ЦВР _{CO2}	0,45*	0,68*	0,53*	0,76*
СрАД и ТАМХ левСМА	0,11	-0,05	0,63*	-0,11
ТАМХ прСМА	0,09	-0,06	0,55*	-0,01

Примечание: * – коэффициенты корреляции, соответствующие уровню статистической значимости $p < 0,05$.

P_{ETCO_2} – парциальное давление углекислого газа в конце выдоха; ТАМХ левСМА / прСМА – средняя по времени максимальная скорость кровотока в левой (правой) средней мозговой артерии; СрАД – среднее гемодинамическое артериальное давление; ЦВР_{CO2} – цереброваскулярная реактивность на углекислый газ.

3.4 Начальная ортостатическая реакция церебральной и системной гемодинамики у юношей с артериальной гипертензией

Для исследования особенностей начальной кардиоваскулярной и цереброваскулярной реактивности на активную ортостатическую нагрузку при АГ в юношеском возрасте сравнивали реакцию скорости кровотока и индекса резистентности в обеих СМА, системного АД и пульса в первые 30 с ортостаза у 14 юношей с АГ и 13 здоровых юношей.

3.4.1 Начальная ортостатическая кардиоваскулярная реакция

Реакция системного АД и пульса в первые 30 с ортостаза у юношей с АГ была сходной с таковой у здоровых юношей (рис. 3.13). Так, в обеих группах сразу после вставания происходило транзитное снижение системного АД с увеличением пульса. У здоровых юношей и юношей с АГ САД было снижено по сравнению с исходным значением в положении сидя с 12-й до 30-й с, ДАД и СрАД – с 6-й до 30-й с. Пульс у здоровых юношей был выше исходного значения с 6-й до 30-й с, а у гипертензивных – с 3-й до 18-й с. Значения системного АД и пульса каждые 3 с в течение 30 с ортостаза у здоровых юношей и юношей с АГ показаны в таблице А.5 и А.6 в приложении, соответственно.

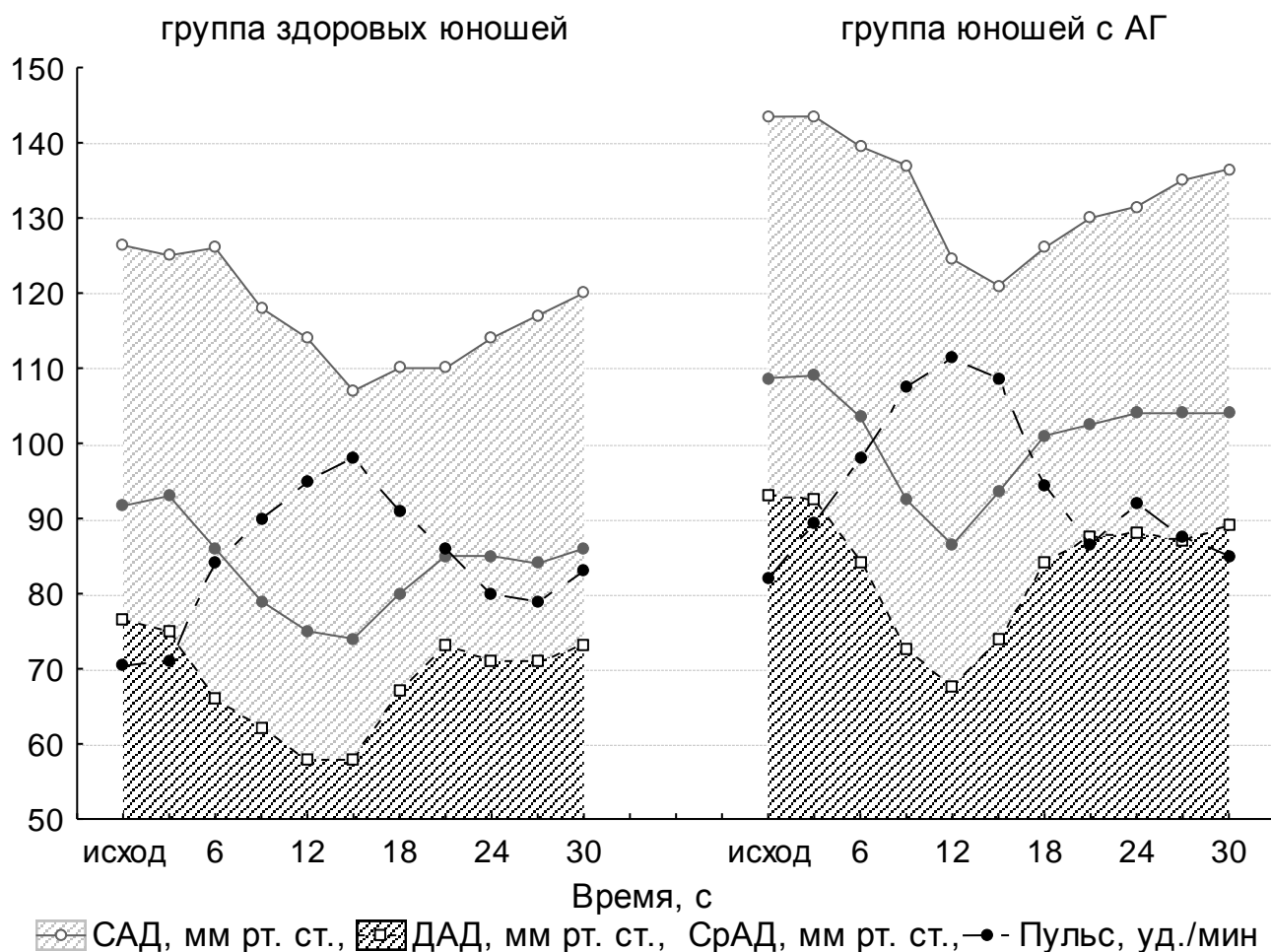


Рисунок 3.13 Начальные ортостатические изменения системного АД и пульса относительно исходных значений в положении сидя у юношей с АГ и здоровых юношей

В таблице 3.7 отражены изменения параметров церебральной гемодинамики и системного АД в первые 30 с ортостаза у юношей с АГ и здоровых юношей.

Таблица 3.7

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

Параметры	Исходное положение сидя	Ортостаз (30 с)
Группа здоровых юношей (n=13)		
САД	126,3 (119,1; 129,8)	106,0 (102,0; 109,0)*
Δ САД		-16,3 (-22,1; -14,5)*
% Δ САД		-13,4 (-18,6; -11,8)*
ДАД	76,5 (73,1; 78,5)	56,0 (53,0; 60,0)*
Δ ДАД		-19,1 (-25,3; -15,9)*
% Δ ДАД		-24,5 (-32,3; -20,9)*
СрАД	91,7 (88,0; 94,4)	71,0 (69,0; 75,0)*
Δ СрАД		-18,6 (-24,1; -16,5)*
% Δ СрАД		-21,1 (-26,3; -18,9)*
Пульс	70,4 (66,6; 75,3)	101,0 (95,0; 105,0)*
Δ Пульс		29,0 (25,9; 32,3)*
% Δ Пульс		42,4 (35,0; 47,5)*
ТАМХ левСМА	57,1 (50,2; 64,1)	45,6 (42,6; 50,3)*
Δ ТАМХ левСМА		-12,7 (-14,0; -9,2)*
% Δ ТАМХ левСМА		-21,2 (-26,3; -15,2)*
ТАМХ прСМА	56,3 (53,5; 61,9)	46,2 (39,6; 48,7)*
Δ ТАМХ прСМА		-13,6 (-14,2; -8,0)*
% Δ ТАМХ прСМА		-22,5 (-25,3; -14,7)*
RI левСМА	0,56 (0,53; 0,57)	0,76 (0,70; 0,78)*
Δ RI левСМА		0,21 (0,19; 0,26)*
% Δ RI левСМА		38,2 (33,3; 50,4)*
RI прСМА	0,56 (0,51; 0,58)	0,76 (0,74; 0,79)*
Δ RI прСМА		0,21 (0,18; 0,25)*
% Δ RI прСМА		38,9 (32,0; 44,1)*
ΔТАМХ левСМА / %ΔСрАД		0,62 (0,44; 0,70)
Δ ТАМХ прСМА / %ΔСрАД		0,54 (0,42; 0,66)

Продолжение таблицы 3.7

Группа юношей с АГ (n=14)		
САД	143,5 (132,8; 150,6) #	119,0 (110,0; 133,0)*
Δ САД		-23,2 (-23,8; -10,8)*
% Δ САД		-14,5 (-17,7; -8,3)*
ДАД	93,0 (84,5; 96,8) #	66,5 (63,0; 70,0)*
Δ ДАД		-26,1(-32,3; -22,3)*#
% Δ ДАД		-29,8 (-34,8; -23,2)*
СрАД	108,7 (99,2; 112,5) #	84,5 (80,0; 91,0)*
Δ СрАД		-25,3 (-29,9; -17,7)*
% Δ СрАД		-23,9 (-26,3; -16,3)*
Пульс	81,9 (74,8; 89,2) #	112,0 (101,0; 118,0)*
Δ Пульс		26,1 (22,5; 30,5)*
% Δ Пульс		32,2 (27,6; 39,0)*
ТАМХ левСМА	62,8 (53,8; 69,6)	49,7 (44,9; 57,1)*
Δ ТАМХ левСМА		-11,4 (-12,7; -9,0)*
% Δ ТАМХ левСМА		-18,3 (-20,1; -14,6)*
ТАМХ прСМА	57,6 (53,0; 69,4)	46,6 (41,9; 58,3)*
Δ ТАМХ прСМА		-12,1 (-12,5; -9,8)*
% Δ ТАМХ прСМА		-20,3 (-21,9; -16,0)*
RI левСМА	0,50 (0,46; 0,54)	0,71 (0,61; 0,73)*
Δ RI левСМА		0,20 (0,13; 0,24)*
% Δ RI левСМА		38,2 (30,2; 45,4)*
RI прСМА	0,48 (0,46; 0,53)	0,71 (0,61; 0,78)*
Δ RI прСМА		0,20 (0,12; 0,28)*
% Δ RI прСМА		36,3 (27,2; 60,2)*
ΔТАМХ левСМА / %ΔСрАД		0,46 (0,39; 0,70)
Δ ТАМХ прСМА / %ΔСрАД		0,49 (0,40; 0,70)

Примечания: данные представлены в виде Me (25; 75%); * – $p < 0,005$ по сравнению с положением сидя в группах; # – $p < 0,005$ по сравнению со здоровыми юношами; Δ – максимальное изменение параметра относительно исходного значения в положении сидя.

САД, ДАД и СрАД – систолическое, диастолическое и среднее гемодинамическое АД, соответственно (мм рт. ст.); пульс (уд./мин); ТАМХ левСМА / прСМА – средняя по времени максимальная скорость кровотока в левой (правой) средней мозговой артерии (см/с); RI левСМА (прСМА) – индекс резистентности в левой (правой) средней мозговой артерии (у.е.).

При аналогичном изменении САД, СрАД и пульса в первые 30 с ортостаза, у юношей с АГ ДАД снижалось в большей степени, чем у здоровых юношей (табл. 3.7). В группе юношей с АГ признаки НОГ наблюдались у 11 юношей, в группе здоровых – у четырех, причем в обеих группах критерием НОГ было снижение только ДАД. Из юношей с НОГ слабость и/или потемнение в глазах при вставании отмечали лишь двое в группе здоровых юношей и один – в группе юношей с АГ. НОГ в группе юношей с АГ встречалась в 79% случаев, что значительно чаще по сравнению с 31% случаев в группе здоровых юношей ($p=0,021$).

В группе здоровых юношей и группе юношей с АГ изменения всех параметров не коррелировали с их исходным значением, а также с массой тела и ИМТ.

3.4.2 Начальная ортостатическая цереброваскулярная реакция

У юношей с АГ реакция кровотока в СМА в первые 30 с ортостаза была аналогична таковой у здоровых юношей и заключалась в транзиторном снижении конечной диастолической скорости кровотока с увеличением церебрального сосудистого сопротивления. Пиковая систолическая скорость кровотока при этом не изменялась, а средняя скорость кровотока, соответственно, уменьшалась. На рисунке 3.14 отражена типичная реакция кровотока в СМА в первые 30 с ортостаза.

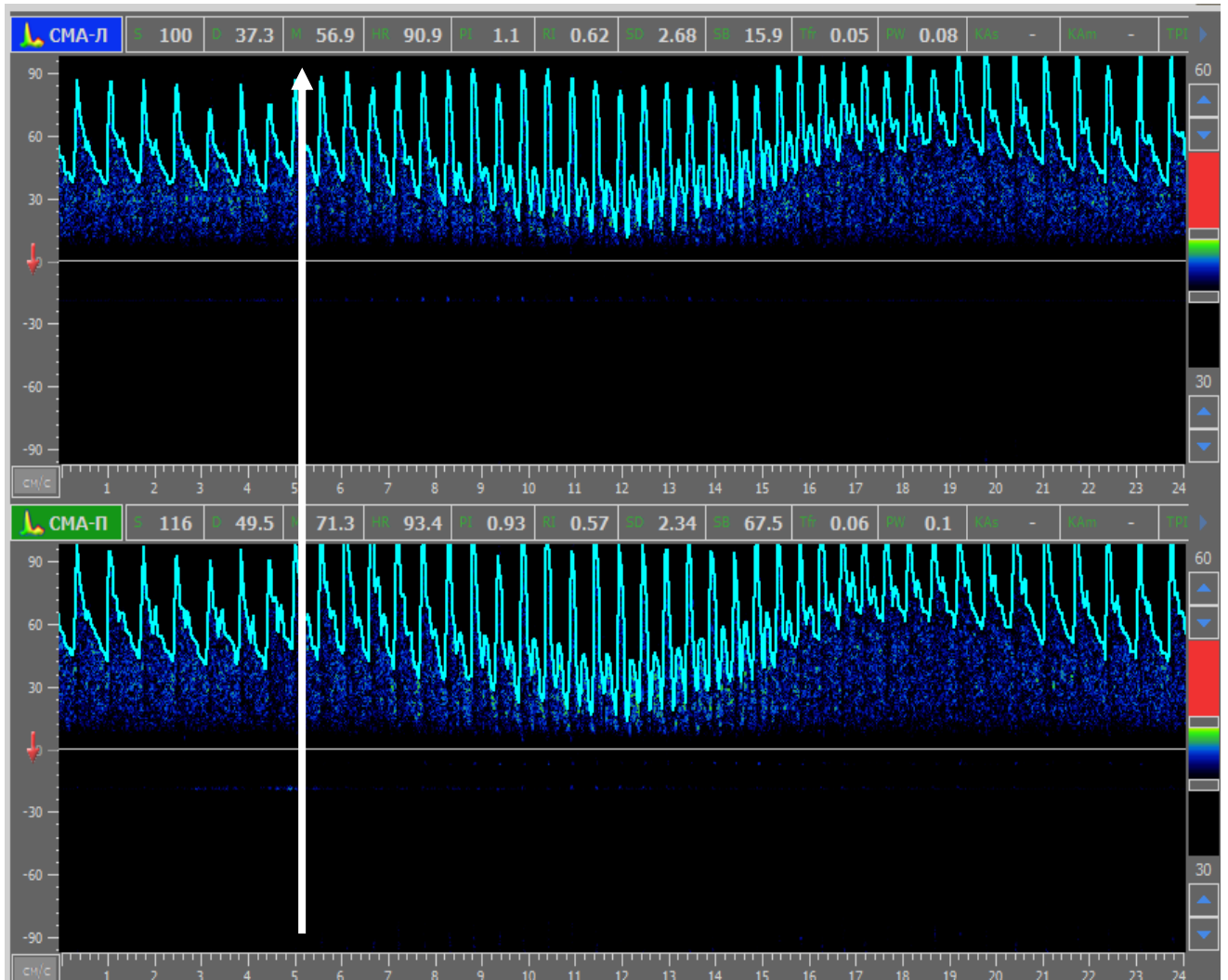


Рисунок 3.14 Допплерограмма кровотока в левой (вверху) и правой (внизу) СМА в первые 20 с ортостаза у добровольца из группы юношей с АГ

Стрелкой указано начало ортостатики.

Так, у здоровых юношей и юношей с АГ ТАМХ в левой и правой СМА значительно снижались на 6-9-й с ортостаза, на 12-й с возвращалась до исходного значения, а на 15-й с – была значительно выше относительно значения при исходном положении сидя (рис. 3.15).

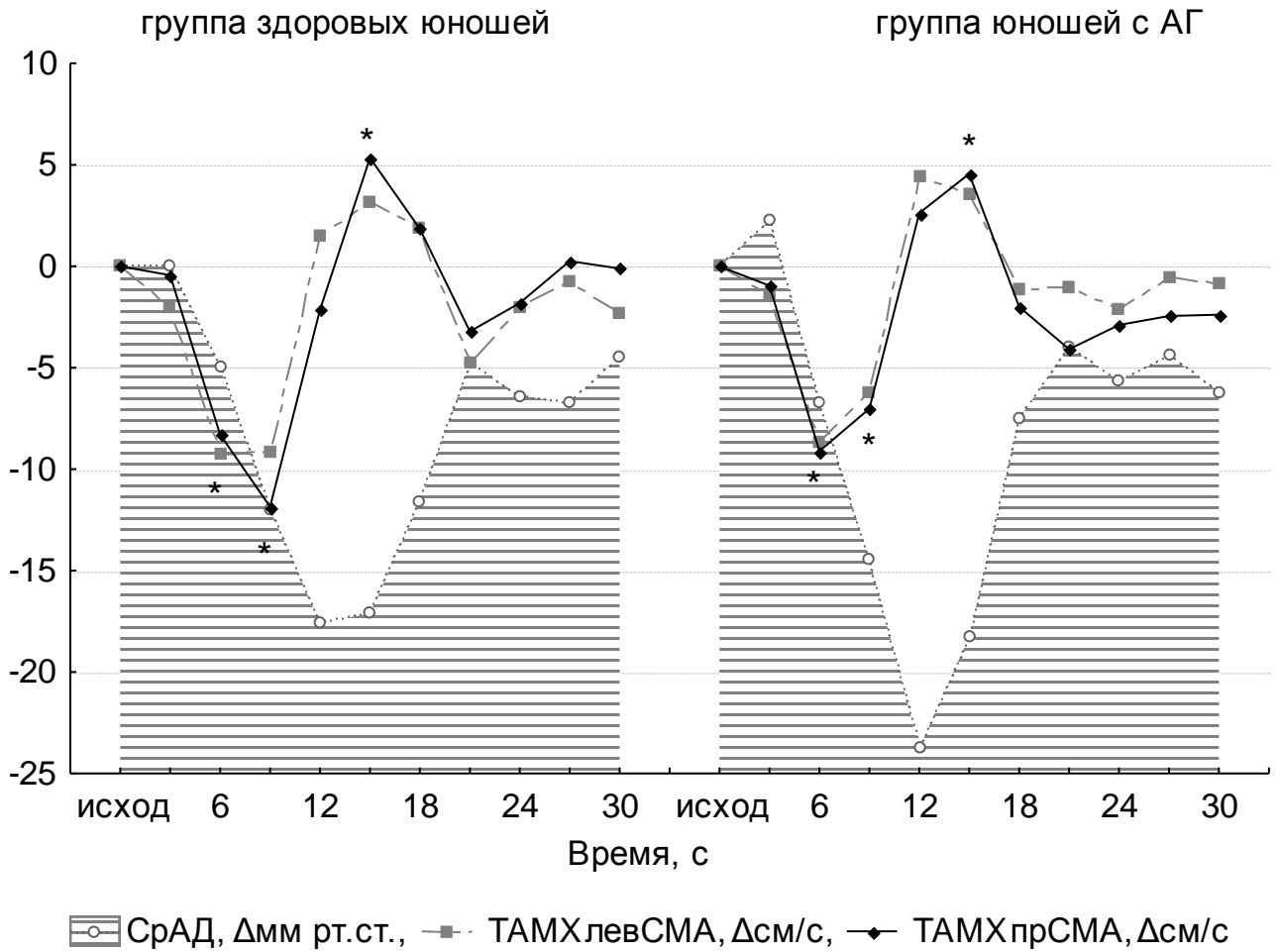


Рисунок 3.15 Динамика изменения средней скорости кровотока (ТAMX) в правой и левой СМА и среднего АД в первые 30 с ортостаза относительно исходных значений в положении сидя

* – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными в положении сидя в обеих СМА

Изменение церебрального сосудистого сопротивления в первые 30 с активного ортостаза у юношей с АГ и здоровых юношей заключалось в его повышении в первые 3-9 с относительно исходного значения в положении сидя (рис. 3.16).

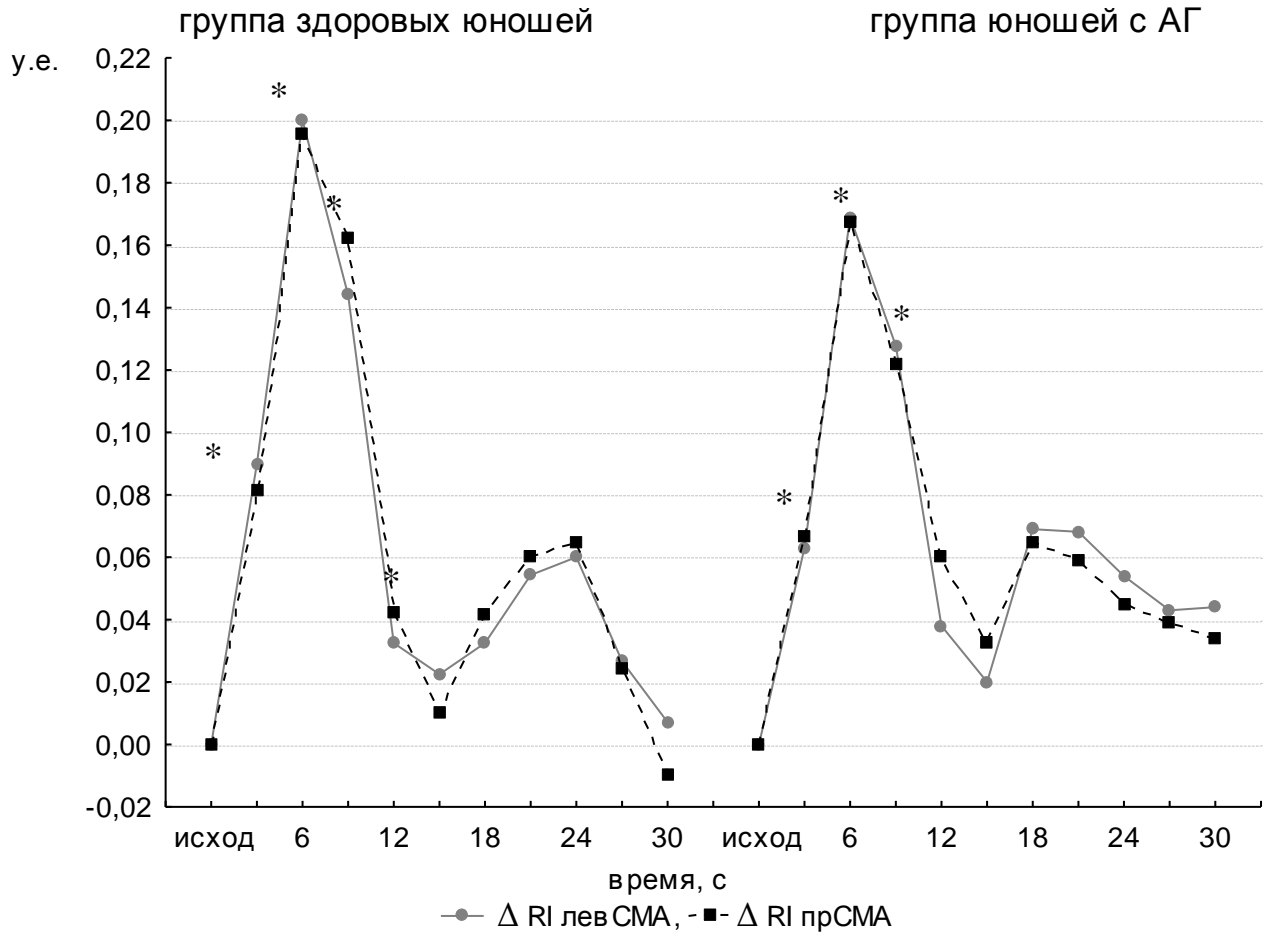


Рисунок 3.16 Динамика изменения индекса резистентности (RI) в правой и левой СМА у юношей с АГ и здоровых юношей в первые 30 с ортостаза относительно исходных данных в положении сидя

* – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными в положении сидя в обеих СМА.

Средние значения ТАМХ и RI левой и правой СМА, измеряемые каждые 3 с в течение 30 с активного ортостаза, в группе юношей с АГ и в группе здоровых юношей показаны в таблице А.5 и А.6 в приложении, соответственно.

При сопоставлении во времени трендов скорости МК и системного АД, была обнаружена следующая закономерность (рис. 3.15). При одновременном снижении системного АД и средней скорости кровотока в СМА, последняя значительно раньше возвращалась к исходному значению в положении сидя (через 9 с от начала снижения), а среднее АД восстанавливалось значительно позднее (после 20-й с). При этом динамика и степень изменения средней скорости

МК у здоровых юношей и юношей с АГ была аналогична (рис. 3.15, табл. 3.7). Кроме того изменение скорости МК по отношению к процентному изменению АД ($\Delta\text{TAMX} / \% \Delta\text{CpAD}$) между группами не различалось (табл. 3.7). Индекс церебральной ауторегуляции, предложенный L.A. Lipsitz et al. [74], рассчитывался как $\Delta\text{TAMX} / \% \Delta\text{CpAD}$ на 12-й с ортостаза, когда происходило наибольшее снижение ДАД в обеих группах, и у юношей с АГ и здоровых юношей не различался (рис. 3.17).

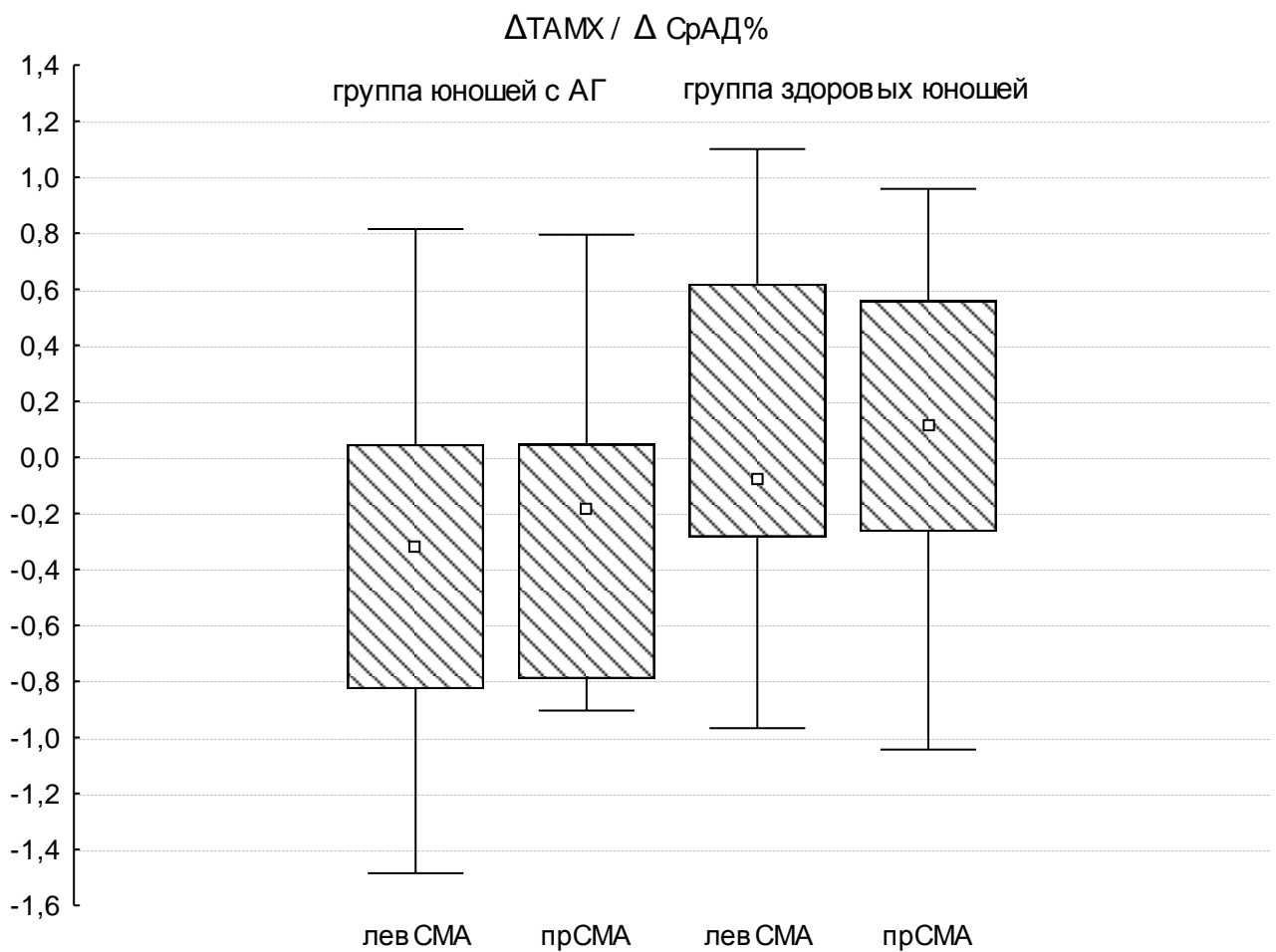


Рисунок 3.17 Изменение скорости кровотока в обеих СМА по отношению к процентному изменению СрАД в момент максимального снижения АД у юношей с АГ и здоровых юношей (на 12-й с ортостаза)

3.5 Цереброваскулярная и кардиоваскулярная реакция на продолжительный ортостаз у юношей с артериальной гипертензией

В данном исследовании оценивали реакцию скорости кровотока в СМА, системного АД и пульса, а также P_{ETCO_2} каждую минуту в течение 10 мин ортостаза у 14 юношей с АГ и 13 здоровых юношей.

3.5.1 Кардиоваскулярная реакция на продолжительный ортостаз

Изменения системного АД и пульса у юношей с АГ и здоровых юношей в течение 10 мин активной ортостатической нагрузки относительно исходного значения в положении сидя показаны на рисунке 3.18. Динамика САД и пульса в группах была аналогична: САД снижалось, а пульс увеличивался относительно исходных значений в положении сидя в течение всего периода ортостаза. Но динамика ДАД несколько отличалась. Так, у здоровых юношей ДАД снижалось лишь на 3-й мин ортостаза, а затем постепенно повышалось, но не значимо, у а юношей с АГ ДАД снижалось с 1-й мин ортостаза и оставалось сниженным практически на всем протяжении положения стоя. При этом между группами изменения САД и СрАД относительно исхода ($\Delta\text{САД}$ и $\Delta\text{ДАД}$) на каждой минуте не различались. $\Delta\text{ДАД}$ изменялось в большей степени у юношей с АГ лишь на 9-й мин, $\Delta\text{пульса}$ – у здоровых юношей на 2-й мин. Значения системного АД и пульса в течение 10 мин активного ортостаза у юношей с АГ и здоровых юношей показаны в таблице А.7 и А.8 в приложении, соответственно.

ОГ в группе юношей с АГ обнаружена у шести юношей, в группе здоровых – лишь у двух, из которых отмечали слабость или головную боль при стоянии трое юношей в группе юношей с АГ и один – в группе здоровых юношей.

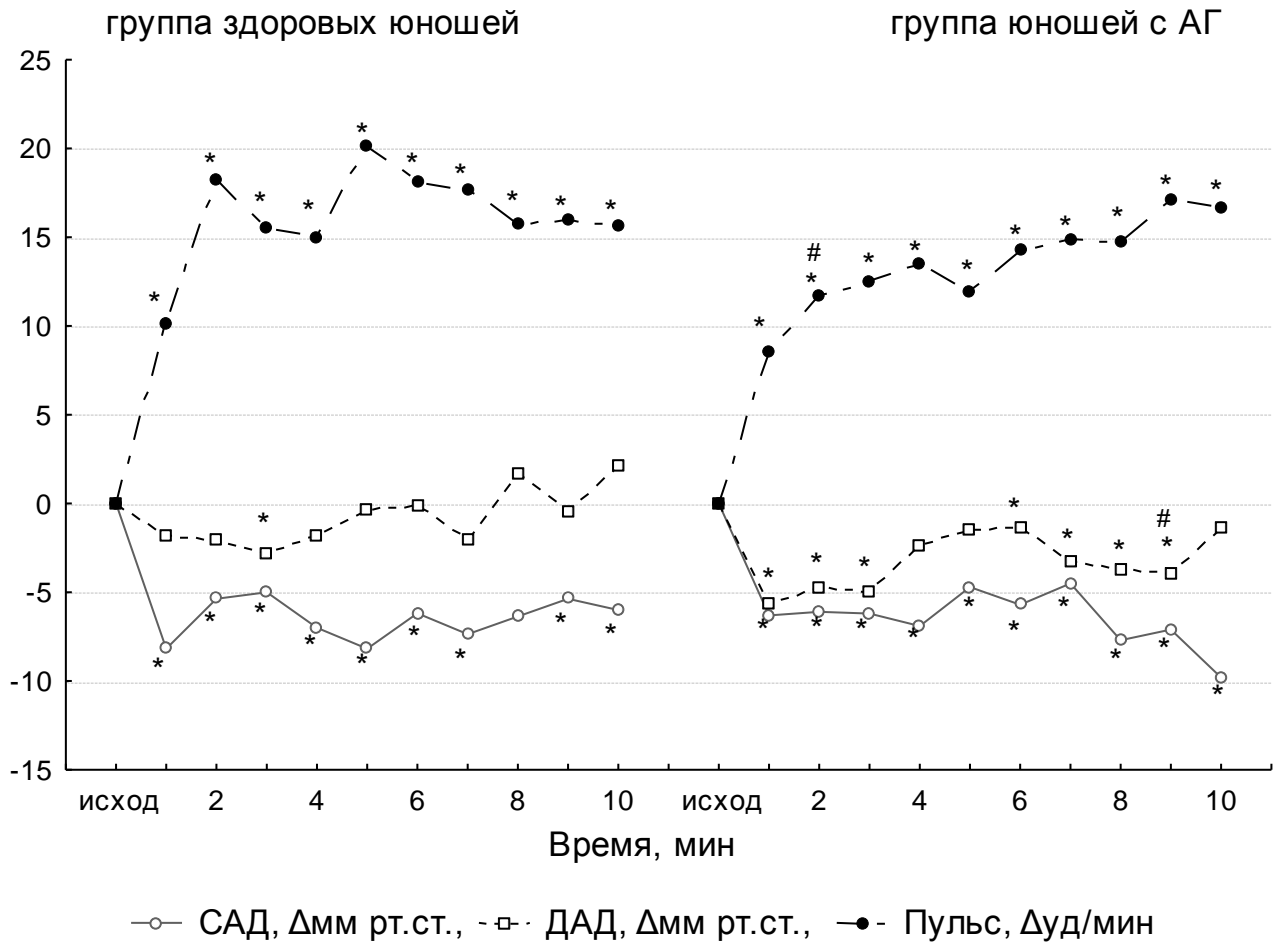


Рисунок 3.18 Динамика изменения параметров системной гемодинамики в течение 10 мин ортостаза относительно исходных данных в положении сидя у юношей с АГ и здоровых юношей

* – $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением каждого параметра. # – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми юношами для каждого параметра на соответствующей минуте ортостаза.

3.5.2 Реакция скорости мозгового кровотока и альвеолярного P_{CO_2} на продолжительный ортостаз

Динамика скорости кровотока в обеих СМА и P_{ETCO_2} в течение 10 мин активной ортостатической нагрузки отражена на рисунке 3.19.

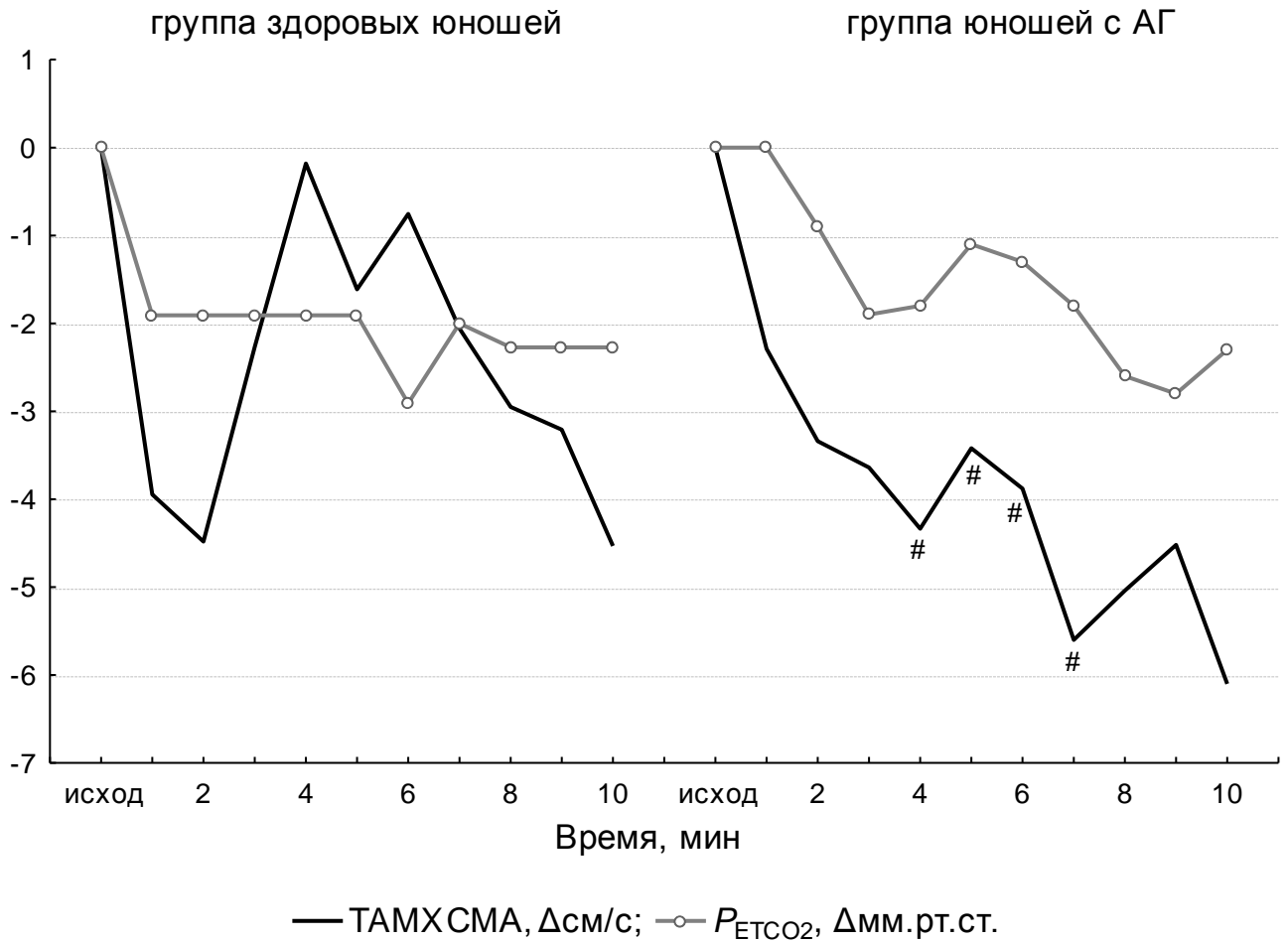


Рисунок 3.19 Динамика изменения скорости кровотока в обеих СМА и P_{ETCO_2} в течение 10 мин ортостаза относительно исходного значения в положении сидя у юношей с АГ и здоровых юношей

– $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми юношами на соответствующей минуте ортостаза

Так, в обеих группах скорость кровотока в обеих СМА снижалась с 1-й мин ортостаза, однако у здоровых юношей с 4-й по 7-ю мин ортостатической нагрузки скорость МК повышалась до исходного значения и значимо отличалась от таковой у юношей с АГ. В то время как P_{ETCO_2} было значимо снижено в течение всех 10 мин ортостаза в группе здоровых юношей и лишь на 3-4-й и 7-10-й мин – в группе юношей с АГ. Значения TAMX левой и правой СМА и P_{ETCO_2} в течение 10 мин активного ортостаза у юношей с АГ и здоровых юношей показаны в таблице А.7 и А.8 в приложении, соответственно.

Глава 4

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Целью настоящей работы было исследование особенностей цереброваскулярной и кардиоваскулярной реактивности при АГ в юношеском возрасте, т.к. нарушение ЦВР на CO_2 и кардиоваскулярной реактивности на ортостаз являются независимыми предикторами церебральной ишемии [46, 72, 112, 178], а также сердечно-сосудистых осложнений и поражения органов-мишеней при АГ [24, 72, 128, 159, 205]. При АГ ранее исследовали реактивность МК и системного АД на CO_2 и ортостаз, однако данные исследований различаются и вопрос об изменении реактивности у пациентов с АГ остается дискуссионным.

Результаты настоящей работы продемонстрировали ряд закономерностей изменения цереброваскулярной и кардиоваскулярной реакции на CO_2 и ортостаз при АГ в юношеском возрасте.

В покое при АГ в юношеском возрасте показатели церебрального кровотока, такие как средняя скорость кровотока и уровень сосудистого сопротивления в обеих СМА, не отличались от таковых у здоровых юношей, в то время как показатели системной гемодинамики (САД, ДАД, СрАД и пульс) были значимо выше у юношей с АГ (табл. 3.3). Объяснить это можно действием церебральной ауторегуляции [17, 135]. Так, при АГ кривая статической церебральной ауторегуляции смещается в сторону более высокого верхнего и нижнего пределов, что обеспечивает в условиях длительного повышения системного АД постоянство МК [89, 189]. Аналогичные данные были получены в работах И.В. Логачевой с соавт. [12] и L.S. Malatino et al. [44] при исследовании скорости МК с помощью ТКДГ и дуплексного сканирования у пациентов с АГ молодого и среднего возраста. Однако у детей и подростков с АГ в покое было

обнаружено значимое повышение скорости МК по сравнению со здоровыми детьми и подростками по данным ТКДГ [33, 52].

В настоящем исследовании в покое P_{ETCO_2} у юношей с АГ и здоровых юношей не различалось. Однако обращает на себя внимание тот факт, что уровень P_{ETCO_2} у юношей не зависимо от наличия АГ был достаточно низким (34,0 (33,1; 34,9) мм рт. ст. – у здоровых и 35,5 (32,9; 37,6) мм рт. ст. – у юношей с АГ (табл. 3.3)) по сравнению с классическим представлением о нормакапнии (35-45 мм рт. ст.). Вероятно, это обусловлено тенденцией к гипервентиляции здоровых людей современного общества с увеличением минутного объема дыхания до 12 л/мин [39]. Так, в работе А.Е. Beaudin et al. [39] у здоровых людей молодого возраста в покое были получены аналогичные данные P_{ETCO_2} : от $32,9 \pm 0,7$ до $35,9 \pm 0,7$ мм рт. ст.; в работе J.M. Serrador et al. [48] значение P_{ETCO_2} у здоровых пожилых составило 30 ± 3 мм рт. ст. У здоровых девушек в нашем исследовании P_{ETCO_2} было еще меньше, чем у юношей, и составляло 29-33 мм рт. ст. Такое снижение P_{ETCO_2} при спокойном дыхании у здоровых женщин можно объяснить особенностями вентиляции в зависимости от фазы менструального цикла. Мы тестировали девушек в лютеиновой и начале фолликулярной фазы их менструального цикла, когда уровень эстрогенов наименьший, для минимизации влияния повышенного эстрогенного фона на ЦВР [99, 121]. В этот же период менструального цикла наблюдается функциональная гипервентиляция и снижение P_{aCO_2} на 2,5-3,0 мм рт. ст. [83, 168, 192] за счет центральных нейронных механизмов действия прогестерона [28].

Использование возвратного дыхания и гипервентиляции в настоящей работе позволило исследовать реакцию скорости МК и системного АД на CO_2 у здоровых лиц в диапазоне P_{ETCO_2} от 19 до 48 мм рт. ст. Скорость МК при этом изменялась от 35 см/с до 100 см/с. Таким образом, максимальный прирост скорости МК от гипокапнии до гиперкапнии составлял 185%. Такой диапазон изменения скорости МК сравним с данными других исследований, изучавших изменение МК при гиперкапнии и гипокапнии методом ТКДГ [43, 110, 130, 170, 201]. Изменение

скорости МК по отношению к нормокапнии возникало при достижении P_{ETCO_2} 38 мм рт. ст. относительно нормокапнии (33,5 мм рт. ст. P_{ETCO_2}) и при снижении P_{ETCO_2} до 28 мм рт. ст. (рис. 3.3). Следовательно, изменение P_{ETCO_2} уже на 5 мм рт. ст. в сторону снижения или увеличения вызывает реакцию скорости МК. При этом значимое изменение скорости кровотока в СМА возникало на 10-й с возвратного дыхания и 10-й с гипервентиляции, что характеризует латентность реакции скорости МК на гиперкапнию и гипокапнию, которую ранее никто не исследовал.

Возвратное дыхание вызывает и гипоксию, однако реакция МК на сочетанное воздействие гипоксии и гиперкапнии в основном определяется уровнем P_{aCO_2} , а не дефицитом P_{aO_2} [18]. В настоящем исследовании также показано значимое снижение SpO_2 со 2-3-й мин и до конца возвратного дыхания, при этом не обнаружено корреляционной связи скорости МК и SpO_2 , в то время как выявлена сильная корреляционная связь скорости МК и P_{ETCO_2} (табл. 3.2).

Закономерности кардиоваскулярной реакции на гиперкапнию и гипокапнию ранее описаны в единичных работах. Так, С.К. Willie et al. [175] показали при возвратном дыхании прирост среднего АД на 17-18 мм рт. ст., а J.A. Claassen et al. [60] – на 27 (SD 14) мм рт. ст. В настоящем исследовании при гиперкапнии обнаружено закономерное повышение среднего АД на 18,9 (SD 9,6) мм рт. ст. (табл. 3.1), что аналогично результатам С.К. Willie et al. [175]. При гипервентиляции в настоящем исследовании показано снижение среднего АД на 10,1 (SD 4,5) мм рт. ст. (табл. 3.1). В работе J.A. Claassen et al. [60] показано снижение среднего АД при гипокапнии в большей степени – на 16 (SD 3) мм рт. ст., в то время как в работе С.К. Willie et al. [175] гипервентиляция вообще не приводила к снижению системного АД. Отличия настоящих данных изменения среднего АД от данных J.A. Claassen et al. [60] может быть обусловлено более выраженным приростом P_{ETCO_2} при возвратном дыхании в его работе (более, чем на 20 мм рт. ст., а в настоящем исследовании – на 14,6 (SD 2,7) мм рт. ст.) и более

выраженным снижением P_{ETCO_2} при гипервентиляции (около 20 мм рт. ст. против 14,7 (SD 5,1) мм рт. ст. – в настоящем исследовании).

В нашей работе прирост пульса при возвратном дыхании составил 22,5 (SD 8,7) уд./мин (табл. 3.1), что совпадает с увеличением пульса ~ на 20 уд./мин в исследовании С.К. Willie et al. [175], в то время как в исследовании J.A. Claassen et al. [60] не обнаружено изменение пульса. При гипервентиляции в настоящем исследовании прирост пульса составлял 32,6 (SD 17,4) уд./мин (табл. 3.1), что больше, чем увеличение пульса на 17 (SD 11) уд./мин в работе J.A. Claassen et al. [60] и ~ на 25 уд./мин – в исследовании С.К. Willie et al. [175]. Вероятно, более выраженная тахикардия обусловлена длительным 2-минутным периодом гипервентиляции в нашем исследовании против 15 с гипервентиляции у J.A. Claassen et al. [60].

Значимое увеличение среднего АД при гиперкапнии возникало при достижении P_{ETCO_2} 43 мм рт. ст. (рис. 3.2) по данным ANOVA и увеличении P_{ETCO_2} на 8,9 (SD 1,8) мм рт. ст. на 30-й с гиперкапнии. Таким образом, порог P_{ETCO_2} для среднего АД по сравнению с нормокапнией (33 мм рт. ст.) составил 8,9 (SD 1,8) мм рт. ст., а латентность реакции – 30 с. Лишь в единичных работах описывается пороговое значение P_{ETCO_2} для системного АД при гиперкапнии, а латентность реакции ранее не изучали. Так, в исследовании А. Battisti-Charbonney et al. [27] пороговое значение P_{ETCO_2} для среднего АД при возвратном дыхании составило 44,4 мм рт. ст., что практически идентично нашим результатам порогового значения P_{ETCO_2} для среднего АД. Небольшие различия пороговых значений P_{ETCO_2} для среднего АД в этих исследованиях могут быть обусловлены особенностями используемых в них методик возвратного дыхания. Так, А. Battisti-Charbonney et al. [27] для создания гиперкапнии использовали также метод возвратного дыхания, однако гиперкапния создавалась после предварительной гипервентиляции. В настоящем исследовании гиперкапния создавалась на фоне предшествующей ей нормовентиляции, что представляется более физиологичным. J.K. Shoemaker et al. [184] в своем исследовании реакции

сердечно-сосудистой системы и симпатической нервной системы на гиперкапнию обнаружили значимое повышение среднего АД при P_{ETCO_2} 50 мм рт. ст. по сравнению со значением P_{ETCO_2} 40 мм рт. ст. в покое, что отличается от результатов настоящего исследования. Однако пороговый прирост P_{ETCO_2} , при достижении которого возникал рост среднего АД, в его исследовании практически совпадал с нашим и составлял 10 мм рт. ст.

Пороговое значение P_{ETCO_2} для среднего АД и латентность реакции на гипокапнию ранее не изучали. В нашем исследовании было выявлено значимое снижение среднего АД при достижении значения P_{ETCO_2} 26 мм рт. ст. по данным ANOVA (рис. 3.2) и снижении P_{ETCO_2} на 7,1 (SD 3,8) мм рт. ст. на 20-й с гипокапнии. Таким образом, пороговое значение P_{ETCO_2} для среднего АД при гипокапнии составило 7,1 (SD 3,8) мм рт. ст., а латентность реакции – 20 с.

Известно, что рост системного АД при гиперкапнии, в свою очередь, приводит к повышению церебрального перфузионного давления и усилению МК [82]. В условиях изменения перфузионного давления постоянство МК обеспечивает церебральная ауторегуляция [135]. Однако в условиях гиперкапнии ауторегуляция снижается и становится неэффективной [42, 51, 63, 78]. Вызванное гиперкапнией увеличение АД может усиливать МК [35] наряду с прямым вазодилатирующим эффектом CO_2 . Таким образом, возникает проблема оценки ЦВР_{CO_2} , не зависимой от влияния системной гемодинамики.

В единичных работах было обнаружено влияние P_{ETCO_2} на ЦВР_{CO_2} при возвратном дыхании [27, 201], но не исследован порог P_{ETCO_2} для ЦВР_{CO_2} при возвратном дыхании и гипервентиляции. В настоящем исследовании показано, что ЦВР на гиперкапнию изменяется при увеличении уровня P_{ETCO_2} по данным ANOVA (рис. 3.4). При P_{ETCO_2} 38-43 мм рт. ст. среднее значение ЦВР на гиперкапнию составляло 2,3 (SD 1,4) %/мм рт. ст., а при увеличении P_{ETCO_2} более 43 мм рт. ст. ЦВР на гиперкапнию увеличивалась до 3,3 (SD 1,2) %/мм рт. ст. ($p < 0,01$). Так как порог P_{ETCO_2} для среднего АД также составлял 43 мм рт. ст., то становится очевидным, что именно увеличение церебрального перфузионного

давления на фоне роста системного АД способствовало большему приросту скорости МК на 1 мм рт. ст. P_{ETCO_2} после достижения порога P_{ETCO_2} 43 мм рт. ст.

В настоящем исследовании также обнаружена зависимость ЦВР на гипокапнию от уровня P_{ETCO_2} по данным ANOVA (рис. 3.5). ЦВР на гипокапнию значимо возрастала при достижении P_{ETCO_2} 26 мм рт. ст., затем снижалась, а при 23 мм рт. ст. P_{ETCO_2} и дальнейшем его снижении до 19 мм рт. ст. ЦВР на гипокапнию не изменялась. Такие результаты можно объяснить, во-первых, пределами сужения церебральных сосудов при гипокапнии. Максимальное сужение резистивных сосудов имело место, вероятно, при снижении P_{ETCO_2} до 23 мм рт. ст., т.к. при большем снижении P_{ETCO_2} ЦВР на гипокапнию не изменялась. Во-вторых, на скорость МК и ЦВР на гипокапнию может влиять и снижение среднего АД с соответствующим снижением церебральной перфузии. Максимально среднее АД снижалось при 26 мм рт. ст. P_{ETCO_2} , при этом же значении наблюдалась и максимальная ЦВР на гипокапнию. Среднее значение ЦВР на гипокапнию при 28 мм рт. ст. P_{ETCO_2} составило $-3,6$ (SD 2,5) %/мм рт. ст., а при 26-25 мм рт. ст. P_{ETCO_2} $-5,9$ (SD 3,9) %/ мм рт. ст. ($p < 0,01$).

Таким образом, в пределах прироста P_{ETCO_2} на 8,9 (SD 1,8) мм рт. ст. и его снижения на 7,1 (SD 3,8) мм рт. ст. системное АД не изменяется и исключается возможность его влияния на церебральную гемодинамику. В данных пределах P_{ETCO_2} реактивность МК на CO_2 будет определяться лишь его вазодилатирующим эффектом, что отражает «истинную» ЦВР $_{\text{CO}_2}$, не зависимую от системного АД.

При исследовании особенностей кардиоваскулярного ответа на CO_2 у юношей с АГ мы учитывали тот факт, что АГ связана с повышенной активностью симпатической нервной системы [167]. Эффекты CO_2 на центральную гемодинамику опосредуются симпатической активностью, однако приводит ли это к усилению влияния гиперкапнии на системное АД и изменению кардиоваскулярного ответа на CO_2 при АГ – остается до конца неясным.

В настоящем исследовании показано, что возвратное дыхание у юношей с АГ привело к повышению САД, ДАД и СрАД и пульса, сопоставимому здоровым

юношам, при аналогичной динамике P_{ETCO_2} (табл. 3.4). А гипервентиляция – снижению САД, ДАД и СрАД и увеличению пульса, также аналогичному здоровым юношам (табл. 3.4). Наши данные сходятся с данными J.A. Claassen et al. [60], в работе которых при умеренной АГ в среднем возрасте без сопутствующей патологии возвратное дыхание привело к повышению АД аналогичному пациентам без АГ, и не повлияло на ЧСС, а гипервентиляция способствовала снижению АД и приросту ЧСС, сопоставимым с изменениями у пациентов без АГ. Кроме того, применение гипотензивного лечения никак не изменило кардиоваскулярную реакцию на CO_2 . Различия в реакции ЧСС на гиперкапнию в работах может быть обусловлено, как уже обсуждалось ранее, различиями в методиках возвратного дыхания и возрастом пациентов.

Таким образом, в настоящем исследовании не было обнаружено никакой разницы в количественном кардиоваскулярном ответе на CO_2 при АГ в юношеском возрасте по сравнению со здоровыми. Возможно, несмотря на разницу в исходной активности, симпатические ответы схожи у лиц с АГ и здоровых. С другой стороны, величина CO_2 -индуцированной симпатической активации скрывает гораздо меньшую разницу в базовой симпатической активности при АГ и без нее [167].

Латентность реакции СрАД и ДАД на гиперкапнию у юношей с АГ и здоровых юношей в настоящем исследовании совпадала: СрАД и ДАД значительно повышались на 30-40-й с. Но САД у юношей с АГ повышалось лишь со 2-3-й мин возвратного дыхания, а у здоровых юношей – с 30-й с (рис. 3.6, табл. А.1 и А.2 в приложении). Возможно, исходно повышенный тонус симпатической нервной системы при АГ и снижение чувствительности хеморефлекса обусловил более позднюю реакцию САД на гиперкапнию. Кроме того, динамика ДАД в группах также различалась. У юношей с АГ ДАД, после повышения в начале гиперкапнии, с 5-6-й мин возвратного дыхания снижалось до исходного значения при нормокапнии, а у здоровых юношей – оставалось повышенным до конца возвратного дыхания (рис. 3.6, табл. А.1 и А.2 в приложении). При этом

обнаружена средней силы корреляция динамики СрАД со скоростью МК у юношей с АГ, что также не наблюдалось у здоровых юношей (табл. 3.6). Таким образом, при гиперкапнии в условиях нарушения церебральной ауторегуляции обнаруживается связь изменения системного АД с реакцией скорости МК при АГ.

Исследованию ЦВР_{CO2} при АГ посвящено много работ [11, 13, 48, 60, 67, 96, 103]. АГ может сопровождаться изменением ЦВР_{CO2}, механизмы которого полностью не поняты, а данные исследований остаются противоречивыми.

Большинство работ посвящено исследованию ЦВР_{CO2} при АГ в среднем и пожилом возрасте. Так, при АГ показана сниженная ЦВР на гиперкапнию и/или гипокапнию [11, 13, 47, 48, 53, 67, 103, 174, 202], либо нормальная ЦВР_{CO2} [50, 60, 96, 198]. Однако в ряде исследований [13, 67, 96, 202] пациенты имели сопутствующие цереброваскулярные заболевания либо сахарный диабет. Наличие при этом цереброваскулярных заболеваний может указывать на большую длительность заболевания и обуславливать снижение реактивности [103, 209]. Так, ЦВР_{CO2} оставалась нормальной у крыс со спонтанной гипертензией, тогда как ЦВР_{CO2} нарушалась у инсульт-подверженных генетических вариантов крыс в пожилом возрасте, когда развивались цереброваскулярные заболевания [212].

В настоящем исследовании при АГ в юношеском возрасте была обнаружена сниженная ЦВР на гипокапнию и ЦВР на гиперкапнию, сопоставимая со здоровыми лицами (табл. 3.5). Казалось бы, при АГ ремоделирование сосудистой стенки, наоборот, должно вызывать увеличение сосудистого ответа на констрикторы. Тем не менее, в ряде исследований на крысах показано снижение сократительной реакции мозговых артерий, несмотря на увеличение соотношения толщины стенки сосуда к его просвету [62, 207]. Это открытие предполагает, что гладкомышечные клетки в мозговых артериях гипертензивных крыс могут компенсировать ремоделирование артерий, уменьшая их способности реагировать на констрикторные стимулы. Снижение реакции мозговых сосудов на гипокапнию и сохранность реакции на гиперкапнию можно объяснить некоторыми различиями их механизмов. Так, при гиперкапнии вазодилатация

мозговых сосудов обусловлена снижением рН с дальнейшей активацией K^+ -каналов в сосудистых гладкомышечных клетках, усилением синтеза NO-синтазы с накоплением NO и цГМФ, что в итоге ведет к снижению содержания внутриклеточного кальция и расслаблению гладкомышечных клеток [100, 116, 180]. Вазоконстрикция же при гипокапнии, в отличие от гиперкапнической вазодилатации, обусловлена исключительно повышением рН и увеличением концентрации внутриклеточного кальция в гладкомышечных клетках [68]. Вероятно, исходно повышенное содержание кальция в сосудистых гладкомышечных клетках при АГ [199] привело к его меньшему повышению при гипокапнии с соответствующим менее выраженным повышением тонуса сосудов.

Таким образом, учитывая юношеский возраст, отсутствие сопутствующей значимой цереброваскулярной патологии у добровольцев с АГ в настоящем исследовании, можно сделать вывод, что вазоконстрикторный резерв мозговых сосудов снижается, а вазодилатационный – не изменяется на данном этапе АГ. С другой стороны, настоящие результаты показывают, что ЦВР на гиперкапнию при АГ в юношеском возрасте без сопутствующей значимой патологии полностью адаптирована в пределах изменения P_{ETCO_2} до 47 мм рт. ст.

Отличия настоящих данных от некоторых вышеназванных работ, показывающих снижение ЦВР на гиперкапнию, может быть обусловлено следующими факторами. В настоящем исследовании участвовали пациенты с АГ в юношеском возрасте, т.е. 18-25 лет, а в вышеназванных – пациенты старше 30 лет, а по большей части среднего и пожилого возраста. В подростковом и юношеском возрасте важным отличием является отсутствие эффектов старения, атеросклероза и цереброваскулярных болезней, способных изменять вазодилатационный резерв. Хотя, при исследованиях ЦВР_{CO2} у детей и подростков с АГ, все авторы обнаружили снижение ЦВР не только на гипокапнию [33, 52, 106], аналогично настоящим данным, но и на гиперкапнию [33, 52, 86, 104, 115]. Однако во многих работах по исследованию ЦВР не только у подростков, но и у взрослых, использовался метод задержки дыхания для создания гиперкапнии и

рассчитывался индекс задержки дыхания. Проблемой данного метода является шаткая взаимосвязь времени задержки дыхания с фактическим P_{aCO_2} , контролирующим МК. Такие физиологические факторы, как скорость метаболизма, размер легких (которые изменяются с возрастом, полом, ростом, положением тела и т.д.), предшествующая гипервентиляции также влияют на уровень P_{aCO_2} помимо времени задержки дыхания. Наконец, продолжительность задержки дыхания может значительно варьировать при повторном исследовании у одного испытуемого и между ними. Даже если эти факторы так или иначе контролируются, P_{aCO_2} все же не является линейной функцией времени задержки дыхания [65]. Все это способствует значительной изменчивости и нелинейной связи между временем задержки дыхания и полученным P_{aCO_2} . Эти недостатки делают метод задержки дыхания непригодными в качестве способа получения стандартизированного гиперкапнического стимула для измерения ЦВР [144]. Таким образом, одним из факторов, обуславливающих различия данных в ряде исследований, является применение различных способов создания гиперкапнии.

Разные методы исследования МК также могут обуславливать противоречивые результаты об изменении ЦВР при АГ с рядом исследований. Для оценки реактивности МК мы использовали ТКДГ. В настоящее время существуют методы визуализации, обладающие большим пространственным разрешением для оценки перфузии головного мозга, например, ПЭТ или однофотонная эмиссионная компьютерная томография. ТКДГ не обладает таким пространственным разрешением, и это основное ограничение данного метода. Но мы использовали ТКДГ для исследования МК по ряду причин. Так, хотя ТКДГ измеряет скорость кровотока в конкретном сосуде, а не МК как таковой, исследования показывают, что скорость кровотока в СМА представляет собой надежный и достоверный показатель МК [41, 71, 101, 149, 206]. Скорость кровотока в СМА позволяет оценивать и дуплексное исследование, наряду с ТКДГ. В отличие от дуплексного сканирования и ПЭТ, ТКДГ может выполняться в течение длительного времени. Поскольку определение ЦВР основано на

принципе «стимул-реакция», абсолютные значения МК не так важны, как надежные и воспроизводимые записи с высоким временным разрешением на каждый сердечный цикл. Таким образом, имея такое высокое временное разрешение, ТКДГ хорошо подходит для оценки сосудистой мозговой реактивности [17]. Кроме того, по данным Американского общества нейровизуализации, ТКДГ – неинвазивная методика, абсолютно безопасная при длительных исследованиях в норме и при сосудистой патологии [171]. Таким образом, мы использовали ТКДГ для исследования цереброваскулярной реактивности, основываясь на ее высоком временном разрешении, неинвазивности и относительной низкой стоимости в сочетании с безопасностью.

Еще одним физиологическим стрессором, наряду с CO_2 , позволяющим оценить функционирование рефлекторных гемодинамических механизмов при АГ, является активный ортостаз. В ряде работ изучены особенности кардиоваскулярной реактивности на ортостаз при АГ и обнаружены ортостатическая гипотензия [159, 160], гипертензия [9, 73, 139], гипо- и гипертензия [24, 72, 92, 205]. Однако в данных работах участвовали пациенты с АГ в возрасте, старше 30 лет, а преимущественно среднего и пожилого. Кроме того, оценивались показатели гемодинамики не ранее 1-й мин ортостаза и в последующие 3, 5 и 10 мин. С появлением методики измерения АД «от сокращения – к сокращению» стало возможным исследование начальных ортостатических реакций в первые 5-30 сек ортостаза с помощью АОП [126].

В настоящем исследовании оценивали реакцию МК и системного АД как в первые 30 с ортостаза, так при продолжительном ортостазе в течение 10 мин. Были обнаружены изменения кардиоваскулярной и цереброваскулярной реакции при АГ в юношеском возрасте. Так, сразу после ортостатики у юношей с АГ, также как и у здоровых юношей, происходило транзитное снижение системного АД и увеличение пульса (рис. 3.13), что является закономерной начальной реакцией на ортостаз [126]. Среднее гемодинамическое АД снижалось на 23,9 (16,3; 26,3)% у юношей с АГ, что значительно не отличалось от 21,1 (18,9; 26,3)% – у

здоровых юношей (табл. 3.7). Такое изменение среднего АД сходится с данными L.A. Lipsitz et al. [74], обнаруживших снижение среднего АД у здоровых молодых лиц на $25,7 \pm 2,2\%$. В настоящем исследовании у юношей с АГ ДАД снижалось в большей степени (в среднем на 19,1 (15,9; 25,3) мм рт. ст.), нежели у здоровых юношей (в среднем на 26,1 (22,3; 32,3) мм рт. ст.) (табл. 3.7), а также значимо чаще встречалась НОГ (в 79% против 31% в группе здоровых). Эти данные отличаются от результатов L.A. Lipsitz et al. [74] и J.M. Serrador et al. [48], которые не обнаружили значимых различий в начальной реакции системного АД у пожилых пациентов с АГ и здоровых. Различия результатов могут быть обусловлены возрастом пациентов. Известно, что НОГ обусловлена несоответствием минутного объема сердца и системного сосудистого сопротивления, причем за счет снижения последнего [126]. Вероятно, при АГ в пожилом возрасте более жесткие сосуды могут компенсировать дефицит вазоконстрикции.

В работе J.M. Serrador et al. [48] к начальным ортостатическим реакциям церебральной гемодинамики относилось снижение средней скорости кровотока в СМА, причем в большей степени у пациентов с нормальным АД, чем у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ, а в работе L.A. Lipsitz et al. [74] – снижение скорости кровотока в СМА у пожилых пациентов с АГ, сопоставимое со здоровыми пожилыми пациентами. В настоящем исследовании также обнаружено транзиторное снижение скорости кровотока в СМА и увеличение сосудистого сопротивления в первые 30 с ортостаза у юношей с АГ аналогичное здоровым юношам (рис. 3.15, табл. 3.7). Так, средняя скорость кровотока в правой и левой СМА у здоровых юношей снижалась на 22,5 (14,7; 25,3)% и 21,2 (15,2; 26,3)%, соответственно, и у юношей с АГ – на 20,3 (16,0; 21,9)% и 18,3 (14,6; 20,1)% в правой и левой СМА, соответственно. Данные сходятся с результатами L.A. Lipsitz et al. [74], обнаруживших у здоровых молодых людей транзиторное снижение средней скорости кровотока в СМА на $18,8 \pm 1,5\%$.

Динамика скорости кровотока в СМА и среднего АД у юношей с АГ в настоящем исследовании была аналогична здоровым юношам. Так, при

одновременном снижении системного АД и скорости МК, последняя значительно раньше возвращалась к исходному значению в положении сидя (через 6-9 с от начала снижения), в то время как среднее АД восстанавливалось значительно позднее (рис. 3.15). Восстановление скорости МК, снижающейся на фоне транзиторной системной гипотензией, связано с эффективностью динамической ауторегуляции МК [125], которая срабатывает на 2-10-й с системной артериальной гипотензии. Кроме того, индекс церебральной ауторегуляции, предложенный L.A. Lipsitz [74], рассчитываемый как $\Delta T_{AMX} / \% \Delta C_{pAD}$ в момент максимального снижения ДАД, у юношей с АГ и здоровых юношей значимо не различался (рис. 3.17). Таким образом, при АГ в юношеском возрасте и при отсутствии какой-либо значимой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии ауторегуляция МК сохранена. С помощью АОП ранее было показано, что ауторегуляция сохраняется также у пожилых пациентов с АГ [48] и при АГ в среднем возрасте [20, 75].

При длительной 10-минутной ортостатической нагрузке в настоящем исследовании у юношей с АГ обнаружено снижение САД и увеличение пульса, сопоставимое со здоровыми юношами, но различная динамика ДАД. Хотя изменение ДАД у юношей с АГ было значимо выражено по сравнению со здоровыми юношами лишь на 9-й мин ортостаза (рис. 3.18), у юношей с АГ ДАД было снижено относительно исходного значения в положении сидя практически на всем протяжении 10-минутной ортостатической нагрузки (рис. 3.18, табл. А.8 в приложении). В то время как у здоровых юношей ДАД снижалось относительно исходного значения лишь на 3-й мин ортостаза, а к концу 10-минутного ортостаза даже несколько повышалось (рис. 3.18, табл. А.7 в приложении), что объясняется компенсаторным повышением сосудистого сопротивления. Так, признаки ортостатической гипотензии описывались в более ранних работах у пациентов с АГ среднего и пожилого возраста [159, 160].

При АГ предлагаемый механизм ортостатической гипотензии включает нарушение реакции барорецепторов, повышение сосудистой жесткости, связанное

с атеросклерозом, наличие гипертрофии левого желудочка и побочные эффекты фармакотерапии [23, 72, 197]. В настоящем исследовании, учитывая юношеский возраст, начальную стадию АГ и отсутствие гипотензивной фармакотерапии, нарушение ортостатических реакций при продолжительном ортостазе в виде диастолической гипотензии обусловлены, вероятно, нарушением реакции барорецепторов и недостаточной компенсаторной системной вазоконстрикцией.

При продолжительной 10-минутной ортостатической нагрузке в настоящем исследовании было обнаружено снижение скорости МК у юношей с АГ и здоровых юношей (рис. 3.19, табл. А.7 и А.8 в приложении). Снижение скорости кровотока в СМА при активном ортостазе у здоровых людей также было обнаружено и другими авторами [4]. При ортостазе не зависимо от наличия АГ возникает снижение P_{ETCO_2} (рис. 3.19, табл. А.7 и А.8 в приложении). Таким образом, снижение скорости МК обусловлено, помимо снижения системного АД, гипокапнией в результате рефлексорной гипервентиляции, что сходится с данными С. Porta et al. [122]. Однако в настоящем исследовании обнаружено изменение динамики скорости МК у юношей с АГ по сравнению со здоровыми юношами. Так, при АГ наблюдалось стойкое снижение скорости кровотока в обеих СМА без ее восстановления с 4-й по 7-ю мин ортостаза, что было характерно для здоровых юношей (рис. 3.19). Обращает на себя внимание, что при этом в группе здоровых юношей P_{ETCO_2} было постоянно сниженным, а в группе юношей с АГ – повышалось до исходного значения на 4-6 мин. Таким образом, у здоровых юношей не наблюдалось повышение P_{ETCO_2} до исходного уровня, что могло бы вызвать восстановление МК. Возможно, такое временное восстановление скорости МК на фоне сохраняющейся гипокапнии у здоровых юношей обусловлено динамикой ДАД, снижающегося относительно исходного значения на 3-й мин и восстанавливающегося уже на 4-й мин с дальнейшей тенденцией к повышению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной науке сложилось достаточно полное представление о цереброваскулярной и кардиоваскулярной реактивности на физиологические стрессоры, такие как CO_2 и ортостаз, и о прогностической ценности нарушения реактивности для цереброваскулярных осложнений и в оценке сердечно-сосудистого риска при АГ. Хотя к моменту настоящего исследования было известно, что реакция системной гемодинамики на CO_2 затрудняет оценку реакции МК на гиперкапнию, но вопрос о возможности оценки ЦВР на CO_2 , не зависимой от системного АД, оставался открытым.

В работах по исследованию ЦВР на CO_2 у пациентов с АГ реакция системного АД, как правило, не учитывалась. Имеющиеся данные о кардиоваскулярной реакции на ортостаз у пациентов с АГ остаются неоднозначными и в подавляющем большинстве касаются реакций АД не ранее 1-й мин ортостаза, не учитывая начальные реакции системной и церебральной гемодинамики в первые 5-30 сек ортостаза. Кроме того, в исследованиях участвовали пациенты, в основном среднего и пожилого возраста, когда сопутствующие заболевания, эффекты старения и используемая фармакотерапия могли исказить представление о влиянии повышенного системного АД на реактивность при АГ.

В настоящем исследовании оценивали цереброваскулярную и кардиоваскулярную реактивность на гиперкапнию, гипокапнию и ортостаз при АГ в юношеском возрасте. С помощью возвратного дыхания и гипервентиляции мы исследовали реакцию скорости МК и системного АД на CO_2 в диапазоне P_{ETCO_2} от 19 до 48 мм рт.ст., при этом оценивали влияние системного АД на ЦВР при гиперкапнии и гипокапнии. Для исследования реактивности на ортостаз у юношей с АГ проводили АОП с оценкой начальных реакций системного АД и скорости кровотока в СМА в первые 30 с ортостаза (каждые 3 с) и продолжительных цереброваскулярных и кардиоваскулярных реакций – в течение

10 мин положения стоя (каждую минуту). С помощью билатерального транскраниального доплерографического мониторинга с капнографией измеряли среднюю скорость кровотока в средних мозговых артериях и альвеолярное P_{aCO_2} ; методом непрерывного неинвазивного измерения АД «от сокращения – к сокращению» мониторировали САД, ДАД, СрАД и пульс; методом пульсоксиметрии измеряли сатурацию артериальной крови кислородом.

Нами была установлена латентность реакции среднего АД на CO_2 , которая составила 30 с при гиперкапнии и 20 с при гипокапнии. Также были установлены пороговые значения P_{ETCO_2} для среднего АД, которые составили прирост P_{ETCO_2} на 8,9 (SD 1,8) мм рт. ст. и снижение P_{ETCO_2} на 7,1 (SD 3,8) мм рт. ст. При достижении пороговых значений P_{ETCO_2} среднее АД начинало значительно изменяться: повышаться при гиперкапнии и снижаться при гипокапнии. Было обнаружено, что при достижении этих же пороговых значений P_{ETCO_2} возникало значимое изменение индекса ЦВР на гиперкапнию и гипокапнию. Очевидно, что изменение системного АД повлияло на церебральное перфузионное давление, что в дальнейшем способствовало большему приросту скорости МК на 1 мм рт.ст. P_{ETCO_2} . Таким образом, измерение ЦВР на гиперкапнию в пределах снижения P_{ETCO_2} на 7,1 (SD 3,8) мм рт.ст. и измерение ЦВР на гиперкапнию в пределах прироста P_{ETCO_2} на 8,9 (SD 1,8) мм рт.ст. является наиболее правильным и отражает «истинную» ЦВР на CO_2 , не зависимую от системного АД. При значениях ЦВР_{гипер} и ЦВР_{гипо}, соответствующих 2,3 (1,4) %/мм рт.ст. и -3,6 (2,5) %/ мм рт.ст., оценивают нормальную ЦВР.

При АГ в юношеском возрасте мы обнаружили изменение ЦВР на CO_2 в виде снижения вазоконстрикторного резерва при сохраненном вазодилатационном резерве, но не выявили никакой разницы между количественным ответом системного АД и пульса на гиперкапнию и гипокапнию. Таким образом, при АГ в юношеском возрасте для выявления нарушений ЦВР на CO_2 более полезно исследовать реактивность МК на гипокапнию, наряду с более распространенным гиперкапническим тестом.

При АГ в юношеском возрасте нами обнаружено нарушение кардиоваскулярных реакций на ортостаз в виде начальной ортостатической гипотензии, причиной которой по данным литературы является дефицит периферической вазоконстрикции. При продолжительном ортостазе у гипертензивных юношей также было обнаружено нарушение реакции системного АД в виде диастолической гипотензии, вероятной причиной которой, учитывая возраст и отсутствие фармакотерапии, может быть снижение чувствительности барорецепторов и недостаточная компенсаторная системная вазоконстрикция.

Таким образом, по данным проб с оценкой реактивности на CO_2 и активным ортостазом в юношеском возрасте АГ сопровождается снижением вазоконстрикторного резерва, как регионарных, в частности церебральных, так и системных сосудов. Объяснить данное явление можно как адаптивную реакцию гладкомышечных клеток в виде уменьшения их способности реагировать на констрикторные стимулы с целью компенсации ремоделирования артерий. Подобное снижение сократительной реакции мозговых артерий, несмотря на увеличение соотношения толщины стенки сосуда к его просвету, было обнаружено в исследованиях на крысах.

При исследовании цереброваскулярных ортостатических реакций у юношей с АГ нами было обнаружено преходящее снижение средней скорости кровотока в СМА с повышением сосудистого сопротивления, аналогичное здоровым юношам, несмотря на более выраженную транзиторную системную гипотензию. При этом скорость МК возвращалась к исходному значению значительно раньше, чем системное АД, как у юношей с АГ так и у здоровых юношей. Кроме того, индекс церебральной ауторегуляции не различался у юношей с АГ и здоровых юношей. Таким образом, при АГ в юношеском возрасте динамическая церебральная ауторегуляции сохранена по данным АОП. Аналогичные данные были показаны у пожилых пациентов и пациентов среднего возраста с АГ в более ранних исследованиях.

При продолжительном активном ортостазе у гипертензивных юношей возникает изменение реакции скорости МК в виде стойкого снижения скорости кровотока в обеих СМА без ее восстановления на 4-7-й мин ортостаза. Одним из факторов, обуславливающих снижение МК, независимо от наличия АГ, является возникающая при активном ортостазе гипокапния.

Таким образом, при АГ в юношеском возрасте гиперкапнический и гипокапнический тесты и АОП позволяют выявить нарушения цереброваскулярной и кардиоваскулярной реактивности. При оценке ЦВР на CO_2 необходимо учитывать роль системного АД, а при проведении АОП – оценивать реакцию МК и системного АД не только каждую минуту, но и в первые 30 с ортостаза.

Транзиторная системная гипотензия, как начальная реакция на активный ортостаз, позволяет использовать АОП также и для оценки ауторегуляции МК, наряду с классическим манжеточным тестом. Разработка стандартизированного способа оценки церебральной ауторегуляции с помощью АОП является перспективным направлением дальнейших исследований, т.к. её нарушение позволяет прогнозировать риск церебральной ишемии, отека головного мозга и других мозговых сосудистых катастроф не только у пациентов с АГ, но и при различных цереброваскулярных заболеваниях.

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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АОП – активная ортостатическая проба

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИМТ – индекс массы тела

МК – мозговой кровоток

НОГ – начальная ортостатическая гипотензия

ОГ – ортостатическая гипотензия

САД – систолическое артериальное давление

СМА – средняя мозговая артерия

СрАД – среднее гемодинамическое артериальное давление

ТКДГ – транскраниальная доплерография

ЦВР_{гипер} – цереброваскулярная реактивность на гиперкапнию

ЦВР_{гипо} – цереброваскулярная реактивность на гипокапнию

ЦВР_{CO₂} – цереброваскулярная реактивность на углекислый газ

P_{ETCO_2} (end-tidal partial pressure of CO₂) – парциальное давление углекислого газа в конце выдоха, альвеолярное P_{CO_2}

P_{aCO_2} – 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белкания, Г.С. Сравнительная характеристика центральной гемодинамики и перераспределительных реакций кровообращения в активной и пассивной ортостатике / Г.С. Белкания, В.А. Дарцмелия // Космическая биология и авиакосмическая медицина. – 1985. – Т. 19, № 1. – С. 31-39.
2. Диагностический тест для выявления начальной ортостатической гипотонии у больных гипертонической болезнью / А.Н. Рогоза, Е.В. Ощепкова, Ю.В. Кузьмина и др. // Кардиологический вестник. – 2008. – Т. 3; № 1. – С. 12-22.
3. Дическул, М.Л. Дифференциальная диагностика спазма и гипоплазии позвоночной артерии при помощи ультразвуковых технологий / М.Л. Дическул, В.П. Куликов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – № 11. – С. 42-45.
4. Дическул, М.Л. Реактивность позвоночной артерии на гиперкапнию и ортостаз по данным транскраниального цветового дуплексного сканирования / М.Л. Дическул, В.П. Куликов // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4. – С. 274-277.
5. Заболотских, Н.В. Механизмы обеспечения центральной и церебральной гемодинамики в основной артерии во время активного ортостаза у здоровых людей / Н.В. Заболотских // Клиническая физиология кровообращения. – 2007. – № 2. – С. 45-50.
6. Заболотских, Н.В. Реакции центральной и церебральной гемодинамики во время активного ортостаза у здоровых лиц / Н.В. Заболотских // Физиология человека. – 2008. – № 5. – С. 71-77.
7. Заболотских, Н.В. Сравнительная оценка характера изменений мозговой гемодинамики в каротидном и вертебробазиллярном бассейнах на активный ортостаз у здоровых людей / Н.В. Заболотских // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 12(93) – С. 134-140.
8. Мангилева, Т.А. Особенности гемодинамики и цереброваскулярной реактивности в каротидном и вертебробазиллярном бассейнах у больных с

- артериальной гипертензией первой степени / Т.А. Мангилева, Ю.Э. Павловский, Е.А. Пастухова // Украинский кардиологический журнал [Электронный ресурс]. – Электрон. журн. – 2012. – № 6. – Режим доступа: <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/699>
9. Ортостатическая гипертензия как маркер сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией / А.А. Дзизинский, К.В. Протасов, С.Г. Ку克林 и др. // Лечащий врач. – 2009. – № 7. – С. 40-42.
 10. Особенности реактивности мозговых сосудов у больных с рефрактерной артериальной гипертензией / А.В. Сафроненко, Ю.С. Макляков, И.А. Демидов и др. // Клиническая физиология кровообращения. – 2012. – № 2. – С. 44-48.
 11. Рипп, Т.М. Нарушение процессов церебральной регуляции и когнитивной функции у пациентов с артериальной гипертензией, возможности коррекции антагонистом рецепторов к ангиотензину II / Т.М. Рипп, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 5. – С. 504-510.
 12. Состояние мозговой гемодинамики и цереброваскулярной реактивности у больных артериальной гипертензией / И.В. Логачева, И.В. Иванова, Л.В. Почепцова и др. // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т. 11, № 4. – С. 245-248.
 13. Состояние цереброваскулярной реактивности при артериальной гипертензии и сочетании артериальной гипертензии с сахарным диабетом 2-го типа по данным ультразвукового исследования / С.Э. Лелюк, А.Б. Эшпулатов, Х.А. Бозоров и др. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. – № 5. – С. 59-67.
 14. A model of the chemoreflex control of breathing in humans: model parameters measurement / J. Duffin, R.M. Mohan, P. Vasiliou et al. // Respir. Physiol. – 2000. – Vol. 120. – P. 13-26.

15. Aaslid, R. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries / R. Aaslid, T.M. Markwalder, H. Nornes // *J. Neurosurg.* – 1982. – Vol. 57(6). – P. 769-774.
16. Age-related differences in memory-encoding fMRI responses after accounting for decline in vascular reactivity / P. Liu, A.C. Hebrank, K.M. Rodrigue et al. // *Neuroimage.* – 2013. – Vol. 78. – P. 415-425.
17. Ainslie, P.N. Integration of cerebrovascular CO₂ reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation / P.N. Ainslie, J. Duffin // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2009. – Vol. 296(5). – P. 1473-1495.
18. Ainslie, P.N. Ventilatory, cerebrovascular, and cardiovascular interactions in acute hypoxia: regulation by carbon dioxide / P.N. Ainslie, M.J. Poulin // *J. Appl. Physiol.* – 2004. – Vol. 97(1). – P. 149-159.
19. Alterations in cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity during 14 days at 5050 m / S.J. Lucas, K.R. Burgess, K.N. Thomas et al. // *J. Physiol.* – 2011. – Vol. 589. – P. 741-753.
20. Altered cerebral vasoregulation in hypertension and stroke / V. Novak, A. Chowdhary, B. Farrar et al. // *Neurology.* – 2003. – Vol. 60(10). – P. 1657-1663.
21. Andresen, J. Endothelial influences on cerebrovascular tone / J. Andresen, N.I. Shafi, R.M. Jr. Bryan // *J. Appl. Physiol.* – 2006. – Vol. 100. – P. 318-327.
22. Angiotensin II induced cerebral microvascular inflammation and increased blood-brain barrier permeability via oxidative stress / M. Zhang, Y. Mao, S.H. Ramirez et al. // *Neuroscience.* – 2010. – Vol. 171. – P. 852-858.
23. Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure / D.S. Goldstein, S. Pechnik, C. Holmes et al. // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 42(2). – P. 136-142.
24. Association of orthostatic hypertension and hypotension with target organ damage in middle and old-aged hypertensive patients / X.H. Fan, K. Sun, X.L. Zhou et al. // *Zhonghua. Yi. Xue. Za. Zhi.* – 2011. – Vol. 91(4). – P. 220-224.

25. Atkinson, J.L. The effect of carbon dioxide on the diameter of brain capillaries / J.L. Atkinson, R.E. Anderson, T.M. Jr. Sundt // *Brain. Res.* – 1990. – Vol. 517. – P. 333-340.
26. Autonomic cardiovascular responses to hypercapnia in conscious rats: the roles of the chemo- and baroreceptors / S. Oikawa, H. Hirakawa, T. Kusakabe et al. // *Auton. Neurosci.* – 2005. – Vol. 117(2). – P. 105-114.
27. Battisti-Charbonney, A. The cerebrovascular response to carbon dioxide in humans / A. Battisti-Charbonney, J. Fisher, J. Duffin // *J. Physiol.* – 2011. – Vol. 589. – P. 3039-3048.
28. Bayliss, D.A. Central neural mechanisms of progesterone action: application to the respiratory system / D.A. Bayliss, D.E. Millhorn // *J. Appl. Physiol.* – 1992. – Vol. 73(2). – P. 393-404.
29. Bayliss, W.M. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure / W.M. Bayliss // *J. Physiol.* – 1902. – Vol. 28. – P. 220-231.
30. Biomechanical strain induces class a scavenger receptor expression in human monocyte/macrophages and THP-1 cells: a potential mechanism of increased atherosclerosis in hypertension / H. Sakamoto, M. Aikawa, C.C. Hill et al. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 109-114.
31. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews / C.M. Lawes, D.A. Bennett, V.L. Feigin et al. // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35(4). – P. 1024-1033.
32. Bonoczk, P. Vasoreactivity in patients with periventricular white matter lucency / P. Bonoczk, G. Panczel, Z. Nagy // *Acta. Neurol. Scand.* – 2004. – Vol. 110. – P. 254-259.
33. Both Nitric Oxide and Endothelin-1 Influence Cerebral Blood Flow Velocity at Rest and after Hyper- and Hypocapnic Stimuli in Hypertensive and Healthy Adolescents / E. Katona, G. Settakis, Z. Varga et al. // *Kidney Blood Press. Res.* – 2006. – Vol. 29. – P. 152-158.

34. Busija, D.W. Factors involved in the physiological regulation of the cerebral circulation / D.W. Busija, D.D. Heistad // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* – 1984. – Vol. 101. – P. 161-211.
35. Can cerebrovascular reactivity be assessed without measuring blood pressure in patients with carotid artery disease? / J. Dumville, R.B. Panerai, N.S. Lennard et al. // *Stroke.* – 1998. – Vol. 29. – P. 968-974.
36. Cardiovascular dynamics in healthy subjects with differing heart rate responses to tilt / F.A. Ramirez-Marrero, N. Charkoudian, E.C. Hart et al. // *J. Appl. Physiol.* – 2008. – Vol. 105. – P. 1448-1453.
37. Central cardiovascular circuits contribute to the neurovascular dysfunction in angiotensin II hypertension / C. Capone, G. Faraco, J.R. Peterson et al. // *J. Neurosci.* – 2012. – Vol. 32. – P. 4878-4886.
38. Central CO₂ chemoreception and integrated neural mechanisms of cardiovascular and respiratory control / P.G. Guyenet, R.L. Stornetta, S.B.G. Abbott et al. // *J. Appl. Physiol.* (1985). – 2010. – Vol. 108(4). – P. 995-1002.
39. Cerebral and myocardial blood flow responses to hypercapnia and hypoxia in humans / A.E. Beaudin, J.V. Brugniaux, M. Vöhringer et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2011. – Vol. 301(4). – P. 1678-1686.
40. Cerebral and systemic hemodynamic changes during cognitive and motor activation paradigms / M. Moody, R.B. Panerai, P.J. Eames et al. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2005. – Vol. 288. – P. 1581-1588.
41. Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy / C.A. Giller, G. Bowman, H. Dyer et al. // *Neurosurgery.* – 1993. – Vol. 32. – P. 737-741.
42. Cerebral autoregulation dynamics in humans / R. Aaslid, K.F. Lindegaard, W. Sorteberg et al. // *Stroke.* – 1989. – Vol. 20. – P. 45-52.
43. Cerebral blood flow responses to changes in oxygen and carbon dioxide in humans / A. Vovk, D.A. Cunningham, J.M. Kowalchuk et al. // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 80. – P. 819-827.

44. Cerebral blood flow velocity after hyperventilation-induced vasoconstriction in hypertensive patients / L.S. Malatino, S. Bellofiore, M.P. Costa et al. // *Stroke*. – 1992. – Vol. 23(12). – P. 1728-1732.
45. Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans / H.D. Critchley, D.R. Corfield, M.P. Chandler et al. // *J. Physiol.* – 2000. – Vol. 523. – P. 259-270.
46. Cerebral dysautoregulation and the risk of ischemic events in occlusive carotid artery disease / M. Reinhard, T.A. Gerds, D. Grabiak et al. // *J. Neurol.* – 2008. – Vol. 255. – P. 1182-1189.
47. Cerebral hemodynamics in young hypertensive subjects and effects of atenolol treatment / E. Troisi, A. Attanasio, M. Matteis et al. // *J. Neurol. Sci.* – 1998. – Vol. 159. – P. 115-119.
48. Cerebral pressure-flow relations in hypertensive elderly humans: transfer gain in different frequency domains / J.M. Serrador, F.A. Sorond, M. Vyas et al. // *J. Appl. Physiol.* – 2005. – Vol. 98. – P. 151-159.
49. Cerebral vasomotor reactivity during hypo- and hypercapnia in sedentary elderly and Masters athletes / Y.S. Zhu, T. Tarumi, B.Y. Tseng et al. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2013. – Vol. 33(8). – P. 1190-1196.
50. Cerebrovascular CO₂ reactivity in normotensive and hypertensive man / S. Tominaga, S. Strandgaard, K. Uemura et al. // *Stroke*. – 1976. – Vol. 7(5). – P. 507-510.
51. Cerebrovascular reactivity and cerebral autoregulation in normal subjects / E. Carrera, L.K. Lee, S. Giannopoulos et al. // *J. Neurol. Sci.* – 2009. – Vol. 285. – P. 191-194.
52. Cerebrovascular reactivity in hypertensive and healthy adolescents: TCD with vasodilatory challenge / G. Settakis, D. Páll, C. Molnár et al. // *J. Neuroimaging.* – 2003. – Vol. 13(2). – P. 106-112.

53. Cerebrovascular reactivity in hypertensive patients: a transcranial Doppler study / A. Ficzero, A. Valikovics, B. Fülesdi et al. // *J. Clin. Ultrasound.* – 1997. – Vol. 25(7). – P. 383-389.
54. Cerebrovascular response to carbon dioxide in patients with congestive heart failure / A. Xie, J.B. Skatrud, R. Khayat et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 172. – P. 371-378.
55. Chapman, R.W. Effects of graded reduction of brain blood flow on chemical control of breathing / R.W. Chapman, T.V. Santiago, N.H. Edelman // *J. Appl. Physiol.: Respir. Environ. Exercise Physiol.* – 1979. – Vol. 47. – P. 1289-1294.
56. Cholinergic control of the cerebral vasculature in humans / J.W. Hamner, C.O. Tan, Y.C. Tzeng et al. // *J. Physiol.* – 2012. – Vol. 590. – P. 6343-6352.
57. Chronic physical activity mitigates cerebral hypoperfusion during central hypovolemia in elderly humans / K. Formes, P. Zhang, N. Tierney et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2010. – Vol. 298(3). – P. 1029-1037.
58. Cipolla, M.J. *The Cerebral Circulation (Colloquium Series in Integrated Systems Physiology: from Molecule to Function)* / M.J. Cipolla. – San Rafael, CA: Morgan & Claypool Life Sciences, 2010. – 59 p.
59. Circulatory responses to stand up: discrimination between the effects of respiration, orthostasis and exercise / R.L. Sprangers, J.J. van Lieshout, J.M. Karemaker et al. // *Clin. Physiol.* – 1991. – Vol. 11. – P. 221–230
60. Claassen, J.A. Cerebral vasomotor reactivity before and after blood pressure reduction in hypertensive patients / J.A. Claassen, B.D. Levine, R. Zhang // *Am. J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 22(4). – P. 384-391.
61. CO₂ reactivity testing without blood pressure monitoring / A. Hetzel, S. Draune, B. Guschlbauer et al. // *Stroke.* – 1999. – Vol. 30. – P. 398-401.
62. Confocal microscopic characterization of a lesion in a cerebral vessel of the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. / S.M. Arribas, J.F. Gordon, C.J. Daly et al. // *Stroke.* – 1996. – Vol. 27. – P.1118-1122.

63. Continuous estimates of dynamic cerebral autoregulation during transient hypocapnia and hypercapnia / N.E. Dineen, F.G. Brodie, T.G. Robinson et al. // *J. Appl. Physiol.* – 2010. – Vol. 108(3). – P. 604-613.
64. Davies, N.W. Modulation of ATP-sensitive K⁺ channels in skeletal muscle by intracellular protons / N.W. Davies // *Nature.* – 1990. – Vol. 343. – P. 375-377.
65. Development and application of a real-time monitoring and feedback system for deep inspiration breath hold based on external marker tracking / M. Fierstra, K. Kontrisoova, K. Dieckmann et al. // *Med. Phys.* – 2006. – Vol. 33. – P. 2868-2877.
66. Dewey, R.C. Experimental cerebral hemodynamics: vasomotor tone, critical closing pressure, and vascular bed resistance / R.C. Dewey, H.P. Pieper, W.E. Hunt // *J. Neurosurg.* – 1974. – Vol. 41. – P. 597-606.
67. Diabetic brain damage in hypertension: role of renin-angiotensin system / K. Kario, J. Ishikawa, S. Hoshida et al. // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 45. – P. 887-893.
68. Dietrich, H.H. N omega-nitro-L-arginine constricts cerebral arterioles without increasing intracellular calcium levels / H.H. Dietrich, M. Kimura, R.G. Jr. Dacey // *Am. J. Physiol.* – 1994. – Vol. 266. – P. 1681-1686.
69. Differential blood flow responses to CO₂ in human internal and external carotid and vertebral arteries / K. Sato, T. Sadamoto, A. Hirasawa et al. // *J. Physiol.* – 2012. – Vol. 590(14). – P. 3277-3290.
70. Differential cerebrovascular CO₂ reactivity in anterior and posterior cerebral circulations / R.J. Skow, C.M. Mackay, M.M. Tymko et al. // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2013. – Vol. 189(1). – P. 76-86.
71. Differential responses to CO₂ and sympathetic stimulation in the cerebral and femoral circulations in humans / P.N. Ainslie, J.C. Ashmead, K. Ide et al. // *J. Physiol.* – 2005. – Vol. 566(2). – P. 613-624.
72. Disorders of orthostatic blood pressure response are associated with cardiovascular disease and target organ damage in hypertensive patients / X.H. Fan, Y. Wang, K. Sun et al. // *Am. J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 23(8). – P. 829-837.

73. Does orthostatic testing have any role in the evaluation of the young subject with mild hypertension?: an insight from the HARVEST study / O. Vriza, G. Soon, H. Lu et al. // *Am. J. Hypertens.* – 1997. – Vol. 10. – P. 546-551.
74. Dynamic regulation of middle cerebral artery blood flow velocity in aging and hypertension / L.A. Lipsitz, S. Mukai, J. Hamner et al. // *Stroke.* – 2000. – Vol. 31. – P. 1897-1903.
75. Dynamics of cerebral blood flow autoregulation in hypertensive patients / A.P. Traon, M.C. Costes-Salon, M. Galinier et al. // *J. Neurol. Sci.* – 2002. – Vol. 195(2). – P. 139-144.
76. Early morning impairment in cerebral autoregulation and cerebrovascular CO₂ reactivity in healthy humans: relation to endothelial function / P.N. Ainslie, C. Murrell, K. Peebles et al. // *Exp. Physiol.* – 2007. – Vol. 92(4). – P. 769-777.
77. Effect of aging on cerebral vascular response to PaCO₂ changes in humans as measured by positron emission tomography / H. Ito, I. Kanno, M. Ibaraki et al. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2002. – Vol. 22. – P. 997-1003.
78. Effect of CO₂ on dynamic cerebral autoregulation measurement / R.B. Panerai, S.T. Deverson, P. Mahony et al. // *Physiol. Meas.* – 1999. – Vol. 20. – P. 265-275.
79. Effect of collateral blood flow and cerebral vasomotor reactivity on the outcome of carotid artery occlusion / F. Vernieri, P. Pasqualetti, M. Matteis et al. // *Stroke.* – 2001. – Vol. 32. – P. 1552-1558.
80. Effects of physiological aging and cerebrovascular risk factors on the hemodynamic response to brain activation: a functional transcranial Doppler study / K. Gröschel, C. Terborg, S. Schnaudigel et al. // *Eur. J. Neurol.* – 2007. – Vol. 14(2). – P. 125-131.
81. Effects of the nitric oxide synthase inhibitor L-NMMA on cerebrovascular and cardiovascular responses to hypoxia and hypercapnia in humans / K. Ide, M. Worthley, T. Anderson et al. // *J. Physiol.* – 2007. – Vol. 584. – P. 321-332.
82. Electrical modulation of the sympathetic nervous system in order to augment cerebral blood flow: a protocol for an experimental study / M. Ter Laan, J.M. van

- Dijk, M.J. Staal et al. // *BMJ Open*. – 2011. – Vol. 1(1):e000120. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000120.
83. England, S.J. Fluctuations in alveolar CO₂ and in base excess during the menstrual cycle / S.J. England, L.E. Farhi // *Respir. Physiol.* – 1976. – Vol. 26. – P. 157-161.
84. Evaluation of cerebral AVM's using transcranial Doppler ultrasound / K.F. Lindegaard, P. Grolimund, R. Aaslid et al. // *J. Neurosurg.* – 1986. – Vol. 65. – P. 335-344.
85. Exacerbation of obstructive sleep apnea by oral indomethacin / K.R. Burgess, J.L. Fan, K.C. Peebles et al. // *Chest*. – 2010. – Vol. 137. – P. 707-710.
86. Executive Function and Cerebrovascular Reactivity in Pediatric Hypertension / M.A. Ostrovskaya, M. Rojas, J.C. Kupferman et al. // *J. Child. Neurol.* – 2013. doi: 10.1177/0883073813494264.
87. Faraci, F.M. Nitric oxide in the cerebral circulation / F.M. Faraci, J.E. Jr. Brian // *Stroke*. – 1994. – Vol. 25. – P. 692-703.
88. Faraci, F.M. Protecting against vascular disease in brain / F.M. Faraci // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2011. – Vol. 300. – P. H1566-H1582.
89. Faraco, G. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia / G. Faraco, C. Iadecola // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 62(5). – P. 810-817.
90. Fu, Q. Vasoconstrictor reserve and sympathetic neural control of orthostasis / Q. Fu, S. Witkowski, B.D. Levine // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110(18). – P. 2931-2937.
91. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data / P.M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds et al. // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365(9455). – P. 217-223.
92. Greater change of orthostatic blood pressure is related to silent cerebral infarct and cardiac overload in hypertensive subjects / K. Eguchi, K. Kario, S. Hoshida et al. // *Hypertens. Res.* – 2004. – Vol. 27(4). – P. 235-241.
93. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2007: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De

- Backer, A. Dominiczak et al.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25(6). – P. 1105-1187.
94. Hajjar, I. Postural blood pressure changes and orthostatic hypotension in the elderly patient: impact of antihypertensive medications / I. Hajjar // *Drugs Aging.* – 2005. – Vol. 22. – P. 55-68.
95. Hemodynamic and ventilatory response to different levels of hypoxia and hypercapnia in carotid body-denervated rats / J.P. Sabino, Md. Oliveira, H. Giusti et al. // *Clinics (Sao Paulo).* – 2013. – Vol. 68(3). – P. 395-399.
96. Hemodynamic influences of losartan on the brain in hypertensive patients / N. Oku, K. Kitagawa, M. Imaizumi et al. // *Hypertens. Res.* – 2005. – Vol. 28. – P. 43-49.
97. Hiroki, M. Tortuosity of the white matter medullary arterioles is related to the severity of hypertension / M. Hiroki, K. Miyashita, M. Oda // *Cerebrovasc. Dis.* – 2002. – Vol. 13. – P. 242-250.
98. Hollander, A.P. Cardiac acceleration in man elicited by a muscle-heart reflex / A.P. Hollander, L.N. Bouman // *J. Appl. Physiol.* – 1975. – Vol. 38. – P. 272-278
99. Hormonal status effects the reactivity of cerebral vasculature / M.A. Belfort, G.R. Saade, M. Snabes et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1995. – Vol. 172. – P. 1273-1278.
100. Huckstepp, R.T. CO₂-dependent opening of an inwardly rectifying K⁺ channel / R.T. Huckstepp, N. Dale // *Pflugers. Arch.* – 2011. – Vol. 461. – P. 337-344.
101. Human cerebrovascular and ventilatory CO₂ reactivity to end-tidal, arterial and internal jugular vein PCO₂ / K. Peebles, L. Celi, K. McGrattan et al. // *J. Physiol.* – 2007. – Vol. 584. – P. 347-357.
102. Hypercapnic acidosis activates KATP channels in vascular smooth muscles / X. Wang, J. Wu, L. Li et al. // *Circ. Res.* – 2003. – Vol. 92. – P. 1225-1232.

103. Hypertension and cerebral vasoreactivity: a continuous arterial spin labeling magnetic resonance imaging study / I. Hajjar, P. Zhao, D. Alsop et al. // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 56(5). – P. 859-864.
104. Hypertension impairs vascular reactivity in the pediatric brain / L.J. Wong, J.C. Kupferman, I. Prohovnik, et al. // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42(7). – P. 1834-1838.
105. Hypertension: its prevalence and population-attributable fraction for mortality from cardiovascular disease in the Asia-Pacific region / A.L. Martiniuk, C.M. Lee, C.M. Lawes et al.; Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25(1). – P. 73-79.
106. Hyperventilation-induced cerebrovascular reactivity among hypertensive and healthy adolescents / G. Settakis, D. Páll, C. Molnár et al. // *Kidney Blood Press. Res.* – 2006. – Vol. 29(5). – P. 306-311.
107. Hypocapnia and cerebral hypoperfusion in orthostatic intolerance / V. Novak, J.M. Spies, P. Novak et al. // *Stroke*. – 1998. – Vol. 29(9). – P. 1876-1881.
108. Iadecola, C. Hypertension and cerebrovascular dysfunction / C. Iadecola, R.L. Davisson // *Cell. Metab.* – 2008. – Vol. 7. – P. 476-484.
109. Ichinose, M. Arterial baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity under orthostatic stress in humans / M. Ichinose, T. Nishiyasu // *Front. Physiol.* – 2012. – Vol. 3. – P. 314.
110. Ide, K. The relationship between middle cerebral artery blood velocity and end-tidal PCO₂ in the hypocapnic-hypercapnic range in humans / K. Ide, M. Eliasziw, M.J. Poulin // *J. Appl. Physiol.* – 2003. – Vol. 95. – P. 129-137.
111. Immunohistochemical evaluation of microvascular rarefaction in hypertensive humans and in spontaneously hypertensive rats / S. Paiardi, L.F. Rodella, C. De Ciuceis et al. // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2009. – Vol. 42. – P. 259-268,
112. Impaired cerebral autoregulation distal to carotid stenosis/occlusion is associated with increased risk of stroke at cardiac surgery with cardiopulmonary bypass / J. Schoof, W. Lubahn, M. Baeumer et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2007. – Vol. 134. – P. 690-696.

113. Impaired cerebral CO₂ vasoreactivity: association with endothelial dysfunction / S. Lavi, D. Gaitini, V. Milloul et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 291. – P. 1856-1861.
114. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis / M. Silvestrini, F. Vernieri, P. Pasqualetti et al. // *JAMA.* – 2000. – Vol. 283(16). – P. 2122-2127.
115. Impaired cerebral vasoreactivity in white coat hypertensive adolescents / D. Pall, S. Lengyel, E. Komonyi et al. // *Eur. J. Neurol.* – 2011. – Vol. 18(4). – P. 584-589.
116. Improved cerebral vasoreactivity after statin administration in healthy adults / K. Sander, U. Hof, H. Poppert et al. // *J. Neuroimaging.* – 2005. – Vol. 15. – P. 266-270.
117. Increased aortic pulse wave velocity is associated with silent cerebral small-vessel disease in hypertensive patients / L.H. Henskens, A.A. Kroon, R.J. van Oostenbrugge et al. // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 52. – P. 1120-1126.
118. Increased vasoconstriction predisposes to hyperpnea and postural faint / I. Taneja, M.S. Medow, J.L. Glover et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2008. – Vol. 295(1). – P. 372-381.
119. Influence of high altitude on cerebrovascular and ventilatory responsiveness to CO₂ / J. Fan, K. Burgess, R. Basnyat et al. // *J. Physiol.* – 2010. – Vol. 588. – P. 539-549.
120. Influence of hypertension and type 2 diabetes mellitus on cerebrovascular reactivity in diabetics with retinopathy / M. Ivankovic, M. Radman, A. Gverovic-Antunica et al. // *Ann. Saudi. Med.* – 2013. – Vol. 33(2). – P. 130-133.
121. Influence of physiologic oscillation of estrogens on cerebral hemodynamics / M. Diomedi, L.M. Cupini, B. Rizzato et al. // *J. Neurol. Sci.* – 2001. – Vol. 185. – P. 49-53.
122. Influence of respiratory instability during neurocardiogenic presyncope on cerebrovascular and cardiovascular dynamics / C. Porta, G. Casucci, S. Castoldi et al. // *Heart.* – 2008. – Vol. 94(11). – P. 1433-1439.

123. Initial blood pressure fall on stand up and exercise explained by changes in total peripheral resistance / R.L. Sprangers, K.H. Wesseling, A.L. Imholz et al. // *J. Appl. Physiol.* – 1991. – Vol. 70. – P. 523-530.
124. Initial orthostatic hypotension and cerebral blood flow regulation: effect of α 1-adrenoreceptor activity / N.C. Lewis, P.N. Ainslie, G. Atkinson et al. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2013. – Vol. 304(2). – P. 147-154.
125. Initial orthostatic hypotension is unrelated to orthostatic tolerance in healthy young subjects / K.N. Thomas, J.D. Cotter, S.D. Galvin et al. // *J. App. Physiol.* – 2009. – Vol. 107(2). – P. 506-517.
126. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition / W. Wieling, C.T. Krediet, N. van Dijk et al. // *Cli. Sci. J.* – 2007. – Vol. 112(3). – P. 157-165.
127. Kario, K. Orthostatic hypertension: a measure of blood pressure variation for predicting cardiovascular risk / K. Kario // *Circ. J.* – 2009. – Vol. 73(6). – P. 1002-1007.
128. Kario, K. Orthostatic hypertension-a new haemodynamic cardiovascular risk factor / K. Kario // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2013. – Vol. 9(12). – P. 726-738.
129. Kelman, G.R. The influence of artificial ventilation on cardiac output in the anaesthetized human / G.R. Kelman, C. Prys-Roberts // *J. Physiol.* – 1967. – Vol. 191. – P. 87-89.
130. Kety, S.S. The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men / S.S. Kety, C.F. Schmidt // *J. Clin. Invest.* – 1948. – Vol. 27. – P. 484-492.
131. Kleiser, B. Course of carotid artery occlusions with impaired cerebrovascular reactivity / B. Kleiser, B. Widder // *Stroke.* – 1992. – Vol. 23. – P. 171-174.
132. Koller, A. Contribution of flow-dependent vasomotor mechanisms to the autoregulation of cerebral blood flow / A. Koller, P. Toth // *J. Vasc. Res.* – 2012. – Vol. 49. – P. 375-389.

133. Kontos, H.A. Analysis of vasoactivity of local pH, PCO₂ and bicarbonate on pial vessels / H.A. Kontos, J. Raper, J.L. Patterson // *Stroke*. – 1977. – Vol. 8. – P. 358-360.
134. Lanier, J.B. Evaluation and management of orthostatic hypotension / J.B. Lanier, M.B. Mote, E.C. Clay // *Am. Fam. Physician*. – 2011. – Vol. 84(5). – P. 527-536.
135. Lassen, N.A. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man / N.A. Lassen // *Physiol. Rev.* – 1959. – Vol. 39(2). – P. 183-238.
136. Laurent, S. Structural and genetic bases of arterial stiffness / S. Laurent, P. Boutouyrie, P. Lacolley // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45. – P. 1050-1055.
137. Lee, J.Y. Vasomotor reactivity in middle cerebral artery stenosis / J.Y. Lee, Y.S. Lee // *J. Neurol. Sci.* – 2011. – Vol. 301(1-2). – P. 35-37.
138. Levy, B.I. Remodelling of the vascular system in response to hypertension and drug therapy / B.I. Levy, M.E. Safar // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl.* – 1992. – Vol. 19. – P. 33-37.
139. Mark, A.L. Regulation of the sympathetic nerve activity in mild human hypertension / A.L. Mark // *J. Hypertens.* – 1990. – Vol. 8(7). – P. 67-75.
140. Markus, H. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion / H. Markus, M. Cullinane // *Brain*. – 2001. – Vol. 124(3). – P. 457-467.
141. Marshall, J.M. Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation / J.M. Marshall // *Physiol. Rev.* – 1994. – Vol. 74. – P. 543-594.
142. Mathias, C.J. Orthostatic hypotension: causes, mechanisms, and influencing factors / C.J. Mathias // *Neurology*. – 1995. – Vol. 45. – P. 6-11.
143. Mayhan, W.G. Impairment of endotheliumdependent responses of cerebral arterioles in chronic hypertension / W.G. Mayhan, F.M. Faraci, D.D. Heistad // *Am. J. Physiol.* – 1987. – Vol. 253. – P. 1435-1440.
144. Measuring cerebrovascular reactivity: what stimulus to use? / J. Fierstra, O. Sobczyk, A. Battisti-Charbonne et al. // *J. Physiol.* – 2013. – Vol. 591(23). – P. 5809-5821.

145. Micropuncture evaluation of the importance of perivascular pH for the arteriolar diameter on the brain surface / M. Wahl, P. Deetjen, K. Thureau et al. // *Pflugers. Arch.* – 1970. – Vol. 316. – P. 152-163.
146. Microvascular brain damage with aging and hypertension: pathophysiological consideration and clinical implications / A. Scuteri, P.M. Nilsson, C. Tzourio et al. // *J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 29. – P. 1469-1477.
147. Modeling the hemodynamic response to brain activation / R.B. Buxton, K. Uludag, D.J. Dubowitz et al. // *NeuroImage.* – 2004. – Vol. 23. – P. 220-233.
148. Moser, M. The treatment of hypertension: a remarkable success story / M. Moser, E.J. Roccella // *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* – 2013. – Vol. 15. – P. 88-91.
149. MRI measures of middle cerebral artery diameter in conscious humans during simulated orthostasis / J.M. Serrador, P.A. Picot, B.K. Rutt et al. // *Stroke.* – 2000. – Vol. 31. – P. 1672-1678.
150. Mulvany, M.J. Small artery remodelling in hypertension / M.J. Mulvany // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2012. – Vol. 110(1). – P. 49-55.
151. Myogenic tone, reactivity, and forced dilatation: a three-phase model of in vitro arterial myogenic behavior / G. Osol, J.F. Brekke, K. McElroy-Yaggy et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2002. – Vol. 283. – P. 2260-2267.
152. NADPH oxidase activity and function are profoundly greater in cerebral versus systemic arteries / A.A. Miller, G.R. Drummond, H.H. Schmidt et al. // *Circ. Res.* – 2005. – Vol. 97. – P. 1055-1062.
153. Nelson, M.T. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle / M.T. Nelson, J.M. Quayle // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 1995. – Vol. 268. – P. 799-822.
154. Nimbkar, N.V. Carotid body dysfunction: the possible etiology of non-insulin dependent diabetes mellitus and essential hypertension / N.V. Nimbkar, F. Lateef // *Med. Hypotheses.* – 2005. – Vol. 65. – P. 1067-1075.

155. No rarefaction of cerebral arterioles in hypertensive rats / A.H. Werber, M.C. Fitch-Burke, D.G. Harrington et al. // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 1990. – Vol. 68. – P. 476-479.
156. Noninvasive assessment of CO₂-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions / E.B. Ringelstein, C. Sievers, S. Ecker et al. // *Stroke.* – 1988. – Vol. 19(8). – P. 963-969.
157. Non-invasive prospective targeting of arterial P(CO₂) in subjects at rest / S. Ito, A. Mardimae, J. Han et al. // *J. Physiol.* – 2008. – Vol. 586. – P. 3675-3682.
158. Orthostatic hypertension. Pathogenetic studies / D.H. Streeten, J.H. Jr. Auchincloss, G.H. Jr. Anderson et al. // *Hypertension.* – 1985. – Vol. 7(2). – P. 196-203.
159. Orthostatic Hypotension as a Risk Factor for Incident Heart Failure. The Atherosclerosis Risk in Communities Study / C.D. Jones, L. Loehr, N. Franceschini et al. // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 59(5). – P. 913-918.
160. Orthostatic hypotension in treated hypertensive patients / J. Barochiner, J. Alfie, L. Aparicio et al. // *Rom. J. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 50(3). – P. 203-209.
161. Orthostatic hypotension: evaluation and treatment / S. Maule, G. Papotti, D. Naso et al. // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets.* – 2007. – Vol. 7. – P. 63-70.
162. Panerai, R.B. Cerebral autoregulation: from models to clinical applications / R.B. Panerai // *Cardiovasc. Eng.* – 2008. – Vol. 8(1). – P. 42-59.
163. Pantoni, L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges / L. Pantoni // *Lancet Neurol.* – 2010. – Vol. 9. – P. 689-701.
164. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure / A.A. Smit, J.R. Halliwill, P.A. Low et al. // *J. Physiol.* – 1999. – Vol. 519(1). – Vol. 1-10.
165. Payne, S.J. A model of the interaction between autoregulation and neural activation in the brain / S.J. Payne // *Math. Biosci.* – 2006. – Vol. 204. – P. 260-281.

166. Penaz, J. Photoelectric measurement of blood pressure, volume, and flow in the finger / J. Penaz // Digest 10th Int. Con. Med. Biol. Engng. – Dresden. 1973. – P. 104.
167. Persistent sympathetic activation during chronic antihypertensive therapy: a potential mechanism for long term morbidity? / Q. Fu, R. Zhang, S. Witkowski et al. // Hypertension. – 2005. – Vol. 45. – P. 513-521.
168. Phasic menstrual cycle effects on the control of breathing in healthy women / L. Slatkowska, D. Jensen, G.A. Davies et al. // Respir. Physiol. Neurobiol. – 2006. – Vol. 154. – P. 379-388.
169. Postural hypotension in hypertensive patients / A. Lagi, A. Rossi, A. Comelli et al. // Blood Press. – 2003. – Vol. 12(5-6). – P. 340-344.
170. Poulin, M.J. Dynamics of the cerebral blood flow response to step changes in end-tidal PCO₂ and PO₂ in humans / M.J. Poulin, P.J. Liang, P.A. Robbins // J. Appl. Physiol. – 1996. – Vol. 81. – P. 1084-1095.
171. Practice standards for transcranial Doppler (TCD) ultrasound. Part II. Clinical indications and expected outcomes / A.V. Alexandrov, M.A. Sloan, C.H. Tegeler et al; American Society of Neuroimaging Practice Guidelines Committee // J. Neuroimaging. – 2012. – Vol. 22(3). – P. 215-224.
172. Prediction of cerebral ischaemia during carotid endarterectomy with preoperative CO₂-reactivity studies and angiography / J.M. Lam, P. Smielewski, P. al-Rawi et al. // J. Neurosurg. – 2000. – Vol. 14(5). – P. 441-448.
173. Rarefaction of the arterioles and capillary network in the brain of rats with different forms of hypertension / I.A. Sokolova, E.B. Manukhina, S.M. Blinkov et al. // Microvasc. Res. – 1985. – Vol. 30. – P. 1-9.
174. Reactivity of cerebral blood flow to carbon dioxide in hypertensive patients: evaluation by the transcranial Doppler method / H. Maeda, M. Matsumoto, N. Handa et al. // J. Hypertens. – 1994. – Vol. 12(2). – P. 191-197.

175. Regional brain blood flow in man during acute changes in arterial blood gases / C.K. Willie, D.B. Macleod, A.D. Shaw et al. // *J. Physiol.* – 2012. – Vol. 590(14). – P. 3261-3275.
176. Relationship between extreme dippers and orthostatic hypertension in elderly hypertensive patients / K. Kario, K. Eguchi, Y. Nakagawa et al. // *Hypertension.* – 1998. – Vol. 31. – P. 77-82.
177. Richardson, D.W. General and regional circulatory responses to change in blood pH and carbon dioxide tension / D.W. Richardson, A.J. Wasserman, J.L. Jr. Patterson // *J. Clin. Invest.* – 1961. – Vol. 40. – P. 31-43.
178. Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis / T. Blaser, K. Hofmann, T. Buerger et al. // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33. – P. 1057-1062.
179. Robertson, D. The pathophysiology and diagnosis of orthostatic hypotension / D. Robertson // *Clin. Auton. Res.* – 2008. – Vol. 18(1). – P. 2-7.
180. Role of extracellular and intracellular acidosis for hypercapnia-induced inhibition of tension of isolated rat cerebral arteries / R. Tian, P. Vogel, N.A. Lassen et al. // *Circ. Res.* – 1995. – Vol. 76. – P. 269-275.
181. Role of Multimodal Evaluation of Cerebral Hemodynamics in Selecting Patients with Symptomatic Carotid or Middle Cerebral Artery Steno-occlusive Disease for Revascularization / V.K. Sharma, G. Tsivgoulis, C. Ning et al. // *J. Vasc. Interv. Neurol.* – 2008. – Vol. 1(4). – P. 96-101.
182. Role of nitric oxide in the regulation of cerebral blood flow in humans: chemoregulation versus mechanoregulation / S. Lavi, R. Egbarya, R. Lavi et al. // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 1901-1905.
183. Role of potassium channels in cerebral blood vessels / T. Kitazono, F.M. Faraci, H. Taguchi et al. // *Stroke.* – 1995. – Vol. 26. – P. 1713-1723.
184. Shoemaker, J.K. Peripheral chemoreceptor contributions to sympathetic and cardiovascular responses during hypercapnia / J.K. Shoemaker, A. Vovk, D.A. Cunningham // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 80. – P. 1136-1144.

185. Shoemaker, J.K. PETCO₂ inversely affects MSNA response to orthostatic stress / J.K. Shoemaker, D.D. O'Leary, R.L. Hughson // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2001. – Vol. 281. – P. 1040-1046.
186. Small artery structure in hypertension. Dual processes of remodeling and growth / A.M. Heagerty, C. Aalkjaer, S.J. Bund et al. // *Hypertension.* – 1993. – Vol. 21. – P. 391-397.
187. Smith, J.J. Hemodynamic response to the upright posture / J.J. Smith, C.M. Porth, M. Erickson // *J. Clin. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 34(5). – P. 375-386.
188. Sohn, Y.H. Cerebral hemodynamic changes induced by sympathetic stimulation tests / Y.H. Sohn // *Yonsei Med. J.* – 1998. – Vol. 39. – P. 322-327.
189. Strandgaard, S. Cerebral blood flow in untreated and treated hypertension / S. Strandgaard, O.B. Paulson // *Neth. J. Med.* – 1995. – Vol. 47(4). – P. 180-184.
190. Sympathetic control of the cerebral vasculature in humans / J.W. Hamner, C.O. Tan, K. Lee et al. // *Stroke.* – 2010. – Vol. 41. – P. 102-109.
191. Sympathetic regulation of the human cerebrovascular response to carbon dioxide / K.C. Peebles, O.G. Ball, B.A. MacRae et al. // *J. Appl. Physiol.* – 2012. – Vol. 113(5). – P. 700-706.
192. Takano, N. Analysis of alveolar PCO₂ control during the menstrual cycle / N. Takano, A. Sakai, Y. Iida // *Pflugers. Arch.* – 1981. – Vol. 390. – P. 56-62.
193. Talman, W.T. Neuronal nitric oxide mediates cerebral vasodilatation during acute hypertension / W.T. Talman, D. Nitschke Dragon // *Brain Res.* – 2007. – Vol. 1139. – P. 126-132.
194. Tan, C.O. The role of myogenic mechanisms in human cerebrovascular regulation / C.O. Tan, J.W. Hamner, J.A. Taylor // *J. Physiol.* – 2013. – Vol. 591(20). – P. 5095-5105.
195. Tanaka, H. Cardiac output and blood pressure during active and passive standing / H. Tanaka, B. J. Sjoberg, O. Thulesius // *Clin. Physiol.* – 1996. – 16. – P. 157-170

196. Testing for autonomic neuropathy: heart rate changes after orthostatic manoeuvres and static muscle contractions / W. Wieling, C. Borst, J. F. van Brederode et al. // *Clin. Sci.* – 1983. – Vol. 64. – P. 581-586.
197. The association between orthostatic hypotension and medication use in the British Women's Heart and Health Study / S. Kamaruzzaman, H. Watt, C. Carson et al. // *Age. Ageing.* – 2010. – Vol. 39(1). – P. 51-56.
198. The effects of carbon dioxide inhalation upon the cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption in vascular disease / P. Novack, H.A. Shenkin, L. Bortin et al. // *J. Clin. Invest.* – 1953. – Vol. 32. – P. 696-702.
199. The effects of hypertension on the cerebral circulation / P.W. Pires, C.M. Dams Ramos, N. Matin et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2013. – Vol. 304(12). – P. 1598-1614.
200. The patient with supine hypertension and orthostatic hypotension: a clinical dilemma / J.E. Naschitz, G. Slobodin, N. Elias et al. // *Postgrad. Med. J.* – 2006. – Vol. 82(966). – P. 246-253.
201. Transcranial Doppler estimation of cerebral blood flow and cerebrovascular conductance during modified rebreathing / J.A. Claassen, R. Zhang, Q. Fu et al. // *J. Appl. Physiol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 870-877.
202. Transcranial doppler sonography and ambulatory blood pressure monitoring in patients with hypertension / S. Fujishima, Y. Ohya, H. Sugimori et al. // *Hypertens. Res.* – 2001. – Vol. 24(4). – P. 345-351.
203. Transcranial Doppler study of cerebrovascular reactivity: are migraineurs more sensitive to breath-hold challenge? / S.T. Chan, Y. Tam, C.Y. Lai et al. // *Brain. Res.* – 2009. – Vol. 1291. – P. 53-59.
204. Transcranial Doppler ultrasound assessment of intracranial hemodynamics in patients with type 2 diabetes mellitus / M. Dikanovic, I. Hozo, S. Kopic et al. // *Ann. Saudi. Med.* – 2005. – Vol. 25(6). – P. 486-488.
205. U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives: orthostatic hypertension as a new

- cardiovascular risk factor / K. Kario, K. Eguchi, S. Hoshida et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40(1). – P. 133-141.
206. Utility of transcranial Doppler ultrasound for the integrative assessment of cerebrovascular function / C.K. Willie, F.L. Colino, D.M. Bailey et al. // *J. Neurosci. Methods.* – 2011. – Vol. 196(2). – P. 221-237.
207. Vacher, E. Effects of losartan on cerebral arteries in stroke-prone spontaneously hypertensive rats / E. Vacher, C. Richer, J.F. Giudicelli // *J. Hypertens.* – 1996. – Vol. 14. – P. 1341-1348.
208. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / P.B. Gorelick, A. Scuteri, S.E. Black et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42(9). – P. 2672-2713.
209. Vasoreactivity and peri-infarct hyperintensities in stroke / P. Zhao, D.C. Alsop, A. Abduljalil et al. // *Neurology.* – 2009. – Vol. 72. – P. 643-649.
210. Wei, E.P. Dependence of pial arteriolar response to hypercapnia on vessel size / E.P. Wei, H.A. Kontos, J.L. Jr. Patterson // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 1980. – Vol. 238. – P. 697-703.
211. Wijnhoud AD, Koudstaal PJ, Dippel DW. Relationships of transcranial blood flow Doppler parameters with major vascular risk factors: TCD study in patients with a recent TIA or nondisabling ischemic stroke / A.D. Wijnhoud, P.J. Koudstaal, D.W. Dippel // *J. Clin. Ultrasound.* – 2006. – Vol. 34. – P. 70-76.
212. Yamori, Y. Developmental course of hypertension and regional cerebral blood flow in stroke-prone spontaneously hypertensive rats / Y. Yamori, R. Horie // *Stroke.* – 1977. – Vol. 8(4). – P. 456-461.

Приложение А

Таблица А.1

Показатели системной гемодинамики, скорость кровотока в СМА, P_{ETCO_2} и SpO_2 при возвратном дыхании у здоровых юношей

Время, мин	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	СрАД, мм рт. ст.	Пульс, уд./мин	ТАМХ левСМА, см/с	ТАМХ прСМА, см/с	P_{ETCO_2} , мм рт. ст.	SpO_2 , %
исход	122 (117; 127)	69 (63; 75)	86 (81; 90)	70 (64; 74)	60,2 (56,2; 66,0)	58,6 (54,5; 67,0)	35 (34; 35)	98 (98; 99)
0:10	122 (119; 126)	71 (62; 75)	86 (82; 90)	73 (66; 79) *	63,2 (60,5; 73,0) *	68,7 (60,8; 72,8) *	40 (39; 42) *	98 (98; 99)
0:20	121 (116; 127)	68 (66; 75)	85 (82; 92)	73 (68; 81) *	67,6 (63, 8; 81,6) *	66,0 (64,3; 75,6) *	43 (41; 45) *	98 (98; 99)
0:30	124 (117; 129) *	74 (65; 77) *	91 (83; 93) *	72 (70; 79) *	74,1 (66,8; 84,9) *	77,6 (64,6; 83,1) *	44 (42; 46) *	98 (98; 99)
0:40	125 (119; 129) *	75 (66; 78) *	93 (83; 96) *	73 (69; 80) *	80,7 (72,5; 89,9) *	79,0 (67,8; 89,4) *	44 (42; 47) *	98 (97; 99)
0:50	124 (118; 129) *	74 (67; 82) *	93 (83; 97) *	75 (72; 83) *	81,0 (73,9; 91,9) *	78,5 (70,1; 86,0) *	46 (43; 47) *	97 (97; 98)*
1:00	125 (119; 129) *	76 (67; 79) *	92 (85; 95) *	76 (70; 83) *	78,6 (75,5; 97,4) *	78,8 (73,4; 89,3) *	46 (43; 47) *	97 (96; 98)*
1:10	125 (120; 130) *	75 (67; 80) *	93 (84; 97) *	77 (64; 82) *	81,9 (77,4; 96,2) *	79,6 (72,5; 93,4) *	46 (44; 48) *	97 (96; 98)*
1:20	122 (118; 130) *	76 (68; 82) *	94 (85; 98) *	78 (67; 84) *	85,0 (79,0; 92,3) *	84,9 (74,6; 96,5) *	46 (43; 48) *	97 (96; 98)*
1:30	125 (118; 132) *	75 (68; 82) *	96 (86; 99) *	76 (70; 87) *	84,2 (76,3; 96,9) *	81,2 (75,6; 96,7) *	47 (44; 48) *	97 (96; 97)*
1:40	125 (119; 130) *	77 (69; 81) *	94 (86; 98) *	79 (71; 86) *	86,5 (79,3; 96,2) *	84,9 (74,5; 97,5) *	47 (44; 48) *	97 (95; 97)*
1:50	127 (118; 131) *	78 (69; 81) *	95 (87; 99) *	80 (73; 86) *	89,1 (79,6; 96,4) *	86,1 (76,4; 100) *	47 (44; 48) *	96 (95; 97)*
2:00	124 (118; 133) *	77 (69; 83) *	96 (85; 100) *	79 (75; 85) *	87,8 (81,1; 95,5) *	82,0 (73,7; 95,3) *	47 (44; 49) *	96 (94; 97)*
2:10	126 (119; 130) *	76 (67; 82) *	95 (84; 99) *	77 (71; 84) *	85,7 (77,7; 98,5) *	84,8 (76,1; 91,6) *	47 (44; 49) *	96 (94; 97)*
2:20	127 (117; 132) *	81 (72; 83) *	97 (87; 99) *	81 (75; 88) *	90,9 (78,1; 96,6) *	83,0 (77,5; 91,7) *	47 (44; 49) *	95 (94; 97)*

Продолжение таблицы А.1

2:30	128 (122; 133) *	77 (68; 81) *	95 (88; 100) *	76 (71; 85) *	87,5 (77,7; 95,1) *	87,7 (81,2; 92,8) *	48 (44; 49) *	95 (94; 97)*
2:40	127 (121; 134) *	81 (67; 81) *	96 (85; 99) *	79 (70; 89) *	82,1 (76,0; 93,0) *	87,4 (79,0; 92,0) *	47 (44; 50) *	95 (94; 96)*
2:50	129 (123; 136) *	79 (69; 84) *	96 (86; 101) *	82 (76; 88) *	84,9 (76,9; 97,6) *	82,6 (76,9; 96,7) *	47 (45; 49) *	95 (94; 97)*
3:00	131 (121; 137) *	82 (68; 85) *	100 (86; 103) *	79 (75; 87) *	88,1 (77,6; 95,5) *	82,2 (76,2; 96,9) *	47 (45; 50) *	95 (94; 97)*
3:10	128 (123; 134) *	79 (71; 82) *	96 (89; 98) *	77 (73; 89) *	83,4 (74,7; 94,5) *	85,1 (78,3; 87,6) *	46 (43; 49) *	95 (94; 97)*
3:20	129 (124; 133) *	79 (66; 82) *	94 (85; 99) *	81 (74; 86) *	82,5 (75,2; 89,2) *	83,7 (74,2; 85,5) *	47 (44; 49) *	96 (95; 96)*
3:30	127 (118; 135) *	78 (64; 84) *	93 (81; 102) *	75 (74; 85) *	86,3 (73,5; 94,1) *	82,8 (72,7; 90,9) *	47 (44; 49) *	96 (95; 97)*
3:40	129 (117; 136) *	78 (66; 84) *	96 (83; 101) *	77 (72; 88) *	83,2 (75,4; 94,9) *	84,0 (77,3; 92,3) *	48 (45; 49) *	96 (95; 98)*
3:50	129 (120; 135) *	78 (65; 82) *	93 (83; 101) *	78 (74; 87) *	83,1 (75,9; 94,3) *	82,0 (79,7; 91,3) *	48 (44; 50) *	96 (95; 98)*
4:00	131 (123; 135) *	76 (65; 82) *	95 (84; 99) *	78 (74; 90) *	84,7 (75,3; 92,9) *	83,9 (75,1; 88,2) *	48 (44; 50) *	96 (95; 98)*
4:10	129 (123; 137) *	77 (65; 82) *	94 (85; 100) *	80 (72; 88) *	85,8 (77,3; 93,3) *	84,5 (78,9; 93,7) *	48(44; 50) *	96 (95; 98)*
4:20	129 (122; 137) *	78 (70; 83) *	95 (86; 100) *	78 (75; 88) *	83,9 (77,1; 94,6) *	83,8 (77,8; 93,1) *	48 (44; 49) *	96 (95; 97)*
4:30	129 (122; 137) *	75 (67; 82) *	92 (87; 100) *	81 (78; 86) *	85,5 (74,4; 94,0) *	84,2 (74,4; 92,1) *	48 (44; 50) *	96 (95; 97)*
4:40	128 (123; 134) *	76 (70; 82) *	93 (88; 99) *	82 (77; 89) *	85,9 (72,6; 95,9) *	86,4 (72,0; 90,0) *	48 (44; 50) *	96 (95; 97)*
4:50	129 (122; 136) *	77 (67; 82) *	92 (87; 101) *	83 (75; 85) *	83,7 (76,7; 98,3) *	81,1 (78,7; 95,5) *	46 (43; 50) *	97 (95; 97)*
5:00	128 (123; 137) *	75 (67; 81) *	91 (85; 100) *	81 (75; 90) *	84,3 (78,9; 94,9) *	80,2 (77,0; 89,7) *	47 (44; 50) *	96 (95; 97)*
5:10	129 (122; 137) *	75 (67; 82) *	91 (85; 100) *	79 (75; 91) *	88,3 (77,4; 92,5) *	88,0 (78,8; 94,5) *	47 (44; 50) *	96 (95; 97)*
5:20	127 (121; 139) *	75 (67; 84) *	90 (86; 102) *	81 (75; 88) *	87,6 (74,8; 92,2) *	89,0 (79,4; 94,4) *	48 (44; 50) *	96 (95; 97)*
5:30	130 (123; 139) *	71 (68; 82) *	89 (86; 101) *	83 (76; 88) *	87,7 (80,5; 91,4) *	88,6 (79,5; 92,2) *	47 (44; 50) *	96 (95; 97)*

Продолжение таблицы А.1

5:40	128 (123; 139) *	74 (68; 84) *	89 (84; 101) *	81 (76; 86) *	88,5 (76,5; 91,3) *	86,6 (71,2; 94,5) *	47 (43; 50) *	96 (96; 97)*
5:50	127 (119; 138) *	74 (68; 82) *	87 (82; 102) *	81 (77; 84) *	84,3 (80,6; 90,6) *	83,5 (75,0; 93,4) *	47 (44; 50) *	97 (95; 97)*
6:00	127 (121; 137) *	75 (67; 81) *	90 (85; 100) *	80 (77; 84) *	84,5 (79,8; 92,0) *	84,6 (73,3; 88,6) *	48 (43; 50) *	97 (96; 97)*
6:10	127 (121; 139) *	75 (67; 80) *	91 (85; 99) *	79 (74; 83) *	85,2 (75,5; 90,2) *	84,3 (78,7; 91,6) *	47 (43; 50) *	97 (96; 97)*
6:20	126 (120; 136) *	74 (65; 81) *	89 (87; 99) *	79 (76; 84) *	87,2 (74,2; 95,0) *	86,3 (73,4; 95,0) *	48 (44; 50) *	97 (96; 97)*
6:30	128 (121; 136) *	74 (65; 83) *	91 (84; 101) *	82 (76; 86) *	89,6 (76,4; 94,5) *	88,1 (74,1; 95,9) *	48 (43; 50) *	97 (96; 97)*
6:40	127 (123; 136) *	74 (67; 85) *	89 (85; 101) *	83 (79; 88) *	87,9 (78,5; 94,6) *	85,8 (75,3; 100) *	48 (43; 50) *	97 (96; 97)*
6:50	128(122; 135) *	75 (64; 80) *	91 (83; 98) *	82 (74; 86) *	87,5 (72,3; 91,9) *	85,1 (71,5; 93) *	47 (43; 50) *	97 (96; 97)*
7:00	130 (120; 139) *	78 (64; 81) *	94 (83; 100) *	84 (75; 90) *	82,2 (74,8; 96,6) *	82,3 (74,0; 92,4) *	48 (43; 50) *	97 (96; 97)*
7:10	130 (121; 139) *	76 (65; 82) *	93 (83; 100) *	82 (73; 89) *	84,5 (79,3; 95,5) *	83,5 (78,6; 91,6) *	48 (43; 50) *	97 (96; 97)*
7:20	127 (121; 133) *	74 (69; 82) *	90 (86; 99) *	83 (76; 88) *	89,3 (74,6; 95,8) *	84,0 (75,4; 93,7) *	48 (43; 50) *	97 (96; 98)*
7:30	128 (118; 133) *	75 (64; 82) *	91 (82; 98) *	81 (76; 89) *	88,0 (77,9; 94,0) *	84,5 (76,7; 91,6) *	48 (44; 50) *	97 (95; 98)*
7:40	128 (120; 135) *	73 (65; 79) *	89 (82; 100) *	81 (74; 86) *	85,5 (81,7; 90,5) *	86,8 (79,2; 92,9) *	48 (44; 50) *	97 (96; 97)*
7:50	130 (126; 134) *	73 (66; 82) *	90 (84; 100) *	81 (77; 88) *	88,7 (78,8; 91,4) *	83,5 (76,8; 93,0) *	49 (44; 50) *	97 (96; 97)*
8:00	130 (123; 136) *	76 (65; 84) *	92 (84; 102) *	82 (75; 88) *	88,9 (77,5; 94,0) *	84,4 (70,6; 90,2) *	48 (43; 50) *	97 (96; 97)*
8:10	129 (123; 136) *	74 (65; 83) *	91 (84; 100) *	82 (75; 88) *	84,4 (69,2; 92,2) *	82,7 (72,6; 87,1) *	47 (42; 50) *	97 (97; 98)*
8:20	131 (120; 136) *	71 (65; 84) *	88 (83; 101) *	84 (73; 89) *	83,9 (73,5; 93,3) *	81,7 (75,1; 89,1) *	47 (44; 49) *	97 (96; 97)*
8:30	127 (120; 136) *	73 (69; 84) *	88 (86; 104) *	79 (76; 89) *	82,5 (69,8; 93,5) *	82,1 (79,2; 89,3) *	47 (43; 50) *	97 (96; 97)*
8:40	130 (125; 136) *	75 (64; 86) *	91 (83; 103) *	77 (72; 89) *	85,5 (75,9; 97,4) *	83,7 (78,3; 88,9) *	47 (42; 50) *	97 (96; 97)*

Продолжение таблицы А.1

8:50	131 (122; 136) *	73 (65; 84) *	90 (83; 103) *	77 (70; 89) *	85,4 (77,4; 98,8) *	82,6 (76,0; 92,5) *	47 (41; 50) *	97 (96; 97)*
9:00	130 (123; 134) *	73 (66; 84) *	92 (83; 104) *	84 (74; 88) *	88,5 (70,0; 102,0) *	85,4 (73,0; 95,0) *	47 (43; 50) *	97 (96; 98)*
9:10	133 (121; 136) *	74 (66; 83) *	89 (83; 101) *	83 (73; 89) *	80,1 (72,8; 98,0) *	83,8 (75,3; 94,6) *	47 (43; 50) *	97 (96; 98)*
9:20	130 (122; 135) *	73 (64; 82) *	90 (83; 104) *	82 (75; 86) *	85,3 (71,6; 90,6) *	85,0 (77,4; 89,9) *	47 (44; 50) *	97 (96; 98)*
9:30	128 (123; 137) *	77 (65; 88) *	92 (82; 111) *	87 (78; 93) *	88,4 (70,5; 95,2) *	84,2 (80,2; 93,3) *	47 (44; 50) *	97 (96; 97)*
9:40	128 (123; 132) *	75 (67; 82) *	92 (83; 97) *	88 (79; 89) *	87,6 (77,2; 92,5) *	80,3 (77,0; 89,7) *	47 (43; 49) *	97 (96; 97)*
9:50	127 (123; 129) *	73 (67; 79) *	89 (85; 94) *	81 (75; 88) *	82,5 (78,0; 92,0) *	78,7 (75,3; 89,9) *	46 (44; 49) *	97 (97; 97)*
10:00	126 (123; 132) *	71 (64; 77) *	88 (83; 94) *	75 (74; 87) *	84,5 (74,1; 91,7) *	82,0 (76,5; 87,1) *	46 (44; 50) *	97 (97; 97)*

Примечания: данные представлены в виде Me (25, 75%); * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными при нормовентиляции.

САД, ДАД и СрАД – систолическое, диастолическое и среднее гемодинамическое АД, соответственно; ТАМХ левСМА (прСМА) – средняя по времени максимальная скорость кровотока в левой СМА (правой СМА); P_{ETCO_2} – парциальное давление CO_2 в конце выдоха; SpO_2 – сатурация артериальной крови кислородом.

Таблица А.2

Показатели системной гемодинамики, скорость кровотока в СМА, P_{ETCO_2} и SpO_2 при возвратном дыхании у юношей с АГ

Время, мин	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	СрАД, мм рт. ст.	Пульс, уд./мин	ТАМХ левСМА, см/с	ТАМХ прСМА, см/с	P_{ETCO_2} , мм рт. ст.	SpO_2 , %
исход	155 (149; 159)	88 (81; 91)	110 (105; 113)	76 (71; 79)	71 (59,2; 72,7)	64,8 (53,6; 71,1)	35 (31; 37)	98 (97; 99)
0:10	155 (152; 159)	88 (82; 92)	110 (104; 113)	77 (72; 77)	78,8 (65,2; 83,3) *	71,2 (60,4; 80,2) *	39 (38; 41) *	98 (97; 99)
0:20	155 (148; 160)	87 (81; 93)	110 (104; 113)	75 (72; 80)	79,3 (67,1; 85,2) *	72,5 (61,5; 79,8) *	43 (39; 44) *	98 (97; 98)
0:30	155 (146; 162)	89 (80; 96) *	108 (106; 113)	76 (74; 80)	91,4 (78,5; 94,8) *	79,5 (67,0; 87,1) *	43 (41; 44) *	98 (97; 98)
0:40	155 (146; 162)	92 (86; 94) *	112 (109; 114) *	77 (68; 81)	89,1 (78,4; 97,4) *	81,3 (73,1; 89,8) *	44 (41; 45) *	98 (97; 98)*
0:50	157 (146; 165)	91 (85; 97) *	113 (108; 114) *	78 (72; 81)	94,8 (81,4; 98,5) *	79,9 (73,0; 96,7) *	44 (41; 45) *	98 (96; 98)*
1:00	157 (147; 162)	90 (85; 97) *	113 (108; 117) *	78 (73; 81)	93,5 (87,4; 100,0) *	80,9 (74,4; 91,8) *	45 (42; 46) *	97 (95; 97)*
1:10	156 (146; 160)	91 (86; 98) *	113 (109; 117) *	81 (78; 82) *	92,6 (86,0; 102,0) *	85,4 (73,2; 93,7) *	45 (42; 46) *	96 (95; 97)*
1:20	157 (146; 161)	93 (87; 98) *	113 (110; 117) *	78 (74; 83) *	95,6 (85,4; 99,9) *	84,4 (74,7; 96,2) *	45 (42; 46) *	96 (94; 97)*
1:30	158 (149; 162)	91 (81; 103) *	113 (110; 117) *	80 (76; 82) *	97,3 (90,9; 106,0) *	95,4 (75,2; 101,0) *	45 (42; 47) *	95 (93; 96)*
1:40	158 (149; 161)	93 (85; 101) *	112 (110; 117) *	80 (76; 84) *	99,2 (86,0; 106,0) *	88,5 (76,6; 100,0) *	45 (43; 46) *	95 (92; 96)*
1:50	157 (147; 165)	94 (86; 99) *	115 (111; 118) *	79 (72; 83) *	96,7 (86,0; 109,0) *	87,5 (73,3; 105,0) *	45 (43; 47) *	95 (92; 96)*
2:00	157 (146; 163)	94 (85; 98) *	112 (111; 116) *	82 (74; 84) *	100,4 (86,7; 106,0)*	92,8 (76,6; 95,7) *	45 (44; 47) *	93 (92; 96)*
2:10	158 (149; 164)	92 (84; 98) *	113 (110; 115) *	79 (75; 83) *	97,1 (85,6; 104,0) *	87,8 (76,0; 102,0) *	45 (42; 47) *	94 (92; 96)*
2:20	158 (150; 167)	93 (83; 99) *	114 (110; 117) *	80 (73; 87) *	99,2 (90,3; 108,0) *	91,6 (75,7; 99,2) *	46 (43; 47) *	93 (92; 96)*
2:30	160 (152; 166)	90 (86; 98) *	112 (110; 117) *	81 (77; 84) *	94,5 (84,0; 108,0) *	85,6 (73,7; 99,7) *	45 (43; 47) *	93 (92; 97)*
2:40	158 (150; 166)	89 (83; 97) *	112 (108; 116) *	79 (74; 87) *	96,2 (88,3; 103,0) *	89,3 (69,8; 101,0) *	45 (43; 47) *	94 (92; 96)*

Продолжение таблицы А.2

2:50	159 (154; 167)	91 (85; 98) *	113 (109; 118) *	81 (74; 84) *	98,6 (83,9; 103,0) *	85,3 (72,2; 94,4) *	46 (43; 47) *	94 (93; 97)*
3:00	160 (149; 168) *	88 (82; 98) *	112 (10,9 118) *	80 (76; 84) *	98,8 (85,4; 104,0) *	87,7 (70,9; 101,0) *	45 (44; 46) *	94 (92; 97)*
3:10	159 (153; 169) *	88 (84; 98) *	111 (108; 117) *	84 (79; 87) *	97,3 (79,6; 105,0) *	89,1 (70,4; 96,6) *	44 (44; 47) *	94 (92; 97)*
3:20	162 (154; 169) *	90 (83; 98) *	113 (108; 118) *	84 (77; 90) *	96,6 (84,3; 106,0) *	92,1 (73,8; 96,4) *	44 (44; 47) *	95 (92; 97)*
3:30	159 (154; 170) *	91 (81; 98) *	112 (108; 117) *	80 (76; 87) *	93,4 (87,4; 102,0) *	90,3 (74,2; 96,1) *	45 (44; 46) *	95 (93; 97)*
3:40	162 (155; 170) *	91 (83; 99) *	115 (107; 120) *	81 (77; 83) *	93,4 (85,9; 105,0) *	90,2 (74,1; 100,0) *	45 (44; 47) *	95 (93; 97)*
3:50	163 (156; 170) *	89 (82; 99) *	114 (109; 120) *	81 (74; 85) *	96,2 (84,3; 101,0) *	85,4 (76,6; 98,4) *	46 (44; 47) *	95 (93; 98)*
4:00	162 (156; 172) *	90 (82; 98) *	113 (110; 117) *	77 (73; 85) *	93,1 (83,3; 100,0) *	86,0 (72,0; 94,7) *	45 (44; 47) *	95 (93; 97)*
4:10	161 (157; 170) *	90 (83; 97) *	111 (109; 117) *	78 (74; 82) *	93,3 (80,8; 101,0) *	84,9 (72,1; 96,1) *	45 (44; 47) *	95 (94; 97)*
4:20	162 (154; 168) *	91 (85; 96) *	111 (108; 117) *	81 (79; 86) *	96,3 (78,7; 107,0) *	82,4 (72,9; 102) *	45 (44; 46) *	95 (94; 97)*
4:30	162 (157; 167) *	88 (80; 97) *	112 (108; 118) *	79 (77; 84) *	94,0 (81,8; 103,0) *	86,7 (70,2; 99,3) *	45 (44; 47) *	95 (94; 97)*
4:40	160 (152; 165) *	88 (79; 94) *	112 (108; 112) *	81 (78; 85) *	95,2 (84,5; 104,0) *	88,8 (76,9; 95,2) *	45 (44; 47) *	95 (94; 97)*
4:50	162 (158; 166) *	91 (83; 95) *	114 (109; 116) *	79 (73; 82) *	93,8 (85,2; 102,0) *	87,7 (75,2; 94,3) *	45 (44; 47) *	95 (94; 97)*
5:00	163 (154; 170) *	90 (81; 95) *	112 (110; 115) *	81 (75; 85) *	99,5 (79,3; 105,0) *	86,6 (72,5; 100,0) *	45 (44; 47) *	96 (95; 97)*
5:10	165 (154; 168) *	90 (80; 93) *	112 (110; 116)	83 (78; 89) *	95,6 (88,7; 105,0) *	86,1 (75,5; 95,4) *	45 (45; 47) *	95 (95; 97)*
5:20	163 (157; 167) *	90 (84; 96)	114 (111; 116) *	79 (74; 86) *	94,7 (88,2; 102,0) *	85,6 (72,7; 94,4) *	45 (45; 47) *	95 (95; 97)*
5:30	163 (156; 170) *	90 (85; 95)	114 (111; 117) *	79 (77; 84) *	96,3 (85,6; 107,0) *	87,2 (79,1; 91,2) *	45 (44; 47) *	96 (94; 97)*
5:40	162 (155; 171) *	90 (85; 96) *	112 (110; 118)	82 (76; 89) *	94,4 (84,9; 106,0) *	87,9 (71,4; 97,3) *	46 (44; 47) *	96 (95; 97)*
5:50	162 (155; 169) *	91 (82; 100) *	114 (111; 117) *	80 (77; 82) *	95,3 (83,1; 102,0) *	85,2 (79,1; 98,2) *	44 (44; 46) *	96 (95; 97)*

Продолжение таблицы А.2

6:00	162 (156; 169) *	90 (83; 96)	114 (110; 115) *	81 (79; 86) *	93,2 (83,7; 103,0) *	84,0 (69,5; 98,4) *	45 (44; 47) *	96 (95; 97)*
6:10	163 (153; 167) *	89 (81; 91)	112 (109; 114)	83 (78; 89) *	90,9 (81,6; 100,0) *	86,2 (71,1; 99,2) *	44 (43; 47) *	96 (95; 97)*
6:20	163 (155; 167) *	88 (83; 93)	111 (108; 116)	81 (78; 85) *	92,2 (83,5; 103,0) *	85,6 (71,2; 91,0) *	44 (44; 46) *	96 (95; 97)*
6:30	162 (154; 169) *	88 (81; 95)	112 (109; 115) *	82 (78; 88) *	91,5 (79,4; 105,0) *	83,6 (71,4; 92,9) *	44 (44; 47) *	97 (96; 97)*
6:40	163 (155; 171) *	90 (85; 94)	113 (111; 117) *	81 (74; 84) *	89,9 (85,6; 102,0) *	80,2 (72,3; 94,9) *	44 (44; 47) *	97 (95; 98)*
6:50	160 (152; 166) *	89 (83; 94)	111 (110; 114)	79 (77; 81) *	87,1 (78,1; 100,0) *	80,4 (71,8; 89,1) *	44 (44; 45) *	97 (95; 98)*
7:00	163 (156; 167) *	89 (82; 93)	110 (108; 117)	82 (78; 85) *	86,7 (79,6; 101,0) *	83,4 (72,4; 94,9) *	44 (43; 47) *	97 (95; 97)*
7:10	162 (156; 168) *	88 (82; 93)	111 (110; 115)	81 (77; 85) *	85,8 (83,6; 97,8) *	80,1 (71,4; 91,6) *	45 (43; 47) *	96 (95; 98)*
7:20	162 (154; 172) *	87 (83; 90)	112 (108; 118) *	80 (75; 82) *	87,9 (82,4; 103,0) *	81,4 (68,1; 89,1) *	45 (43; 45) *	97 (96; 98)*
7:30	163 (153; 171) *	90 (85; 91)	111 (109; 114)	82 (75; 84) *	86,3 (80,9; 104,0) *	78,9 (70,9; 93,7) *	45 (44; 45) *	97 (96; 98)*
7:40	163 (154; 167) *	88 (79; 95)	112 (106; 116)	82 (75; 88) *	84,2 (79,4; 97,8) *	80,3 (70,0; 84,5) *	44 (43; 46) *	97 (96; 97)*
7:50	161 (153; 166) *	88 (80; 93)	112 (108; 113)	81 (78; 86) *	87,2 (81,1; 95,6) *	79,8 (69,8; 89,8) *	44 (43; 47) *	97 (96; 98)*
8:00	162 (155; 168) *	88 (81; 96)	112 (108; 115) *	83 (77; 87) *	87,6 (79,5; 96,7) *	81,3 (69,2; 86,1) *	44 (43; 46) *	97 (96; 98)*
8:10	164 (155; 167) *	88 (81; 94)	111 (108; 115) *	82 (77; 87) *	88,6 (80,2; 100,0) *	80,9 (66,2; 88,0) *	45 (44; 46) *	97 (96; 98)*
8:20	164 (153; 168) *	88 (80; 94)	109 (107; 117)	80 (75; 88) *	91,2 (81,6; 101,0) *	85,2 (71,7; 86,7) *	44 (43; 46) *	97 (96; 98)*
8:30	161 (153; 170) *	88 (78; 91)	110 (108; 112)	80 (72; 86) *	87,9 (77,3; 98,5) *	77,8 (68,6; 86,5) *	44 (44; 46) *	97 (96; 98)*
8:40	162 (153; 171) *	87 (79; 94)	109 (106; 114)	80 (76; 84) *	84,6 (74; 100,0) *	78,3 (65,1; 94,3) *	45 (44; 47) *	97 (96; 98)*
8:50	160 (154; 169) *	88 (79; 94)	109 (105; 111)	81 (75; 83) *	89,1 (76,1; 100,0) *	81,6 (70,3; 88,4) *	44 (44; 47) *	97 (96; 98)*
9:00	164 (156; 171) *	90 (82; 97)	112 (109; 113) *	80 (73; 85) *	88,4 (73,8; 95,4) *	80,2 (64,9; 88,1) *	44 (43; 46) *	97 (96; 98)*

Продолжение таблицы А.2

9:10	162 (156; 170) *	88 (84; 93)	111 (107; 115)	81 (75; 84) *	90,3 (77,1; 99,0) *	79,3 (69,6; 91,8) *	44 (44; 46) *	97 (96; 98)*
9:20	161 (156; 167) *	88 (83; 90)	110 (108; 114)	77 (73; 80) *	85,4 (77,1; 100,0) *	79,3 (69,0; 87,3) *	44 (44; 47) *	97 (96; 98)*
9:30	163 (154; 169) *	88 (83; 91)	110 (108; 116)	80 (77; 82) *	89,1 (78,5; 93,4) *	81,9 (71,8; 96,7) *	45 (43; 47) *	97 (96; 98)*
9:40	162 (155; 171) *	89 (83; 94)	111 (107; 116)	79 (76; 86) *	87,5 (73,3; 96,3) *	81,6 (69,1; 89,1) *	45 (43; 45) *	97 (96; 98)*
9:50	162 (156; 169) *	89 (84; 94)	113 (109; 116) *	80 (78; 83) *	89,7 (75,9; 94,3) *	80,6 (68,2; 84,5) *	45 (43; 46) *	97 (96; 98)*
10:00	164 (154; 170) *	86 (81; 91)	112 (108; 133) *	81 (77; 87) *	89,9 (81,2; 97,4) *	78,6 (71,0; 87,3) *	44 (43; 46) *	97 (96; 98)*

Примечания: данные представлены в виде Me (25, 75%); * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными при нормовентиляции.

САД, ДАД и СрАД – систолическое, диастолическое и среднее гемодинамическое АД, соответственно; ТАМХ левСМА (прСМА) – средняя по времени максимальная скорость кровотока в левой СМА (правой СМА); P_{ETCO_2} – парциальное давление CO_2 в конце выдоха; SpO_2 – сатурация артериальной крови кислородом.

Таблица А.3

Показатели системной гемодинамики, скорость кровотока в СМА, P_{ETCO_2} и SpO_2 при гипервентиляции у здоровых юношей

Время, мин	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	СрАД, мм рт. ст.	Пульс, уд./мин	ТАМХ левСМА, см/с	ТАМХ прСМА, см/с	P_{ETCO_2} , мм рт. ст.	SpO_2 , %
исход	122 (117; 127)	69 (63; 75)	86 (81; 90)	70 (64; 74)	60,2 (56,2; 66)	58,6 (54,5; 67)	35 (34; 35)	98 (98; 99)
0:10	123 (112; 128)	71 (59; 76)	87 (79; 94)	80 (74; 88) *	49,5 (43,2; 54,3) *	49,9 (45,1; 52,7) *	26 (26; 29) *	98 (98; 99)
0:20	111 (107; 124) *	63 (55; 68) *	77 (71; 84) *	92 (81; 104) *	40,4 (35,7; 43,8) *	36,5 (34,5; 43,9) *	25 (22; 27) *	98 (98; 99)
0:30	110 (97; 116) *	58 (48; 64) *	70 (68; 80) *	98 (89; 108) *	40,1 (35,4; 43,0) *	39,2 (34,6; 44,3) *	24 (21; 25) *	99 (99; 99)*
0:40	108 (97; 116) *	61 (51; 66) *	73 (65; 81) *	103 (93; 110) *	37,2 (33,7; 42,8) *	40,4 (35,2; 43,1) *	23 (20; 24) *	99 (99; 99)*
0:50	109 (99; 121) *	62 (51; 70) *	78 (69; 85) *	101 (91; 109) *	34,3 (31,8; 38,6) *	38,3 (30,1; 41,8) *	23 (20; 24) *	99 (99; 99)*
1:00	112 (100; 122) *	65 (54; 71) *	81 (70; 86) *	100 (93; 110) *	33,7 (31,7; 39,2) *	35,5 (30,7; 41,4) *	22 (19; 24) *	99 (99; 99)*
1:10	115 (101; 120) *	66 (53; 72) *	78 (71; 87) *	99 (90; 108) *	34,0 (30,5; 37,6) *	36,7 (30,5; 41,0) *	21 (17; 23) *	99 (99; 99)*
1:20	114 (105; 122) *	66 (56; 73) *	81 (70; 91) *	103 (92; 108) *	32,4 (31,0; 36,7) *	35,5 (29,4; 37,8) *	21 (17; 22) *	99 (99; 99)*
1:30	116 (103; 123)	65 (54; 72)	82 (73; 90) *	105 (92; 109) *	32,0 (29,4; 36,9) *	33,0 (30,2; 38,3) *	20 (16; 21) *	99 (99; 99)*
1:40	116 (103; 123)	63 (55; 75)	81 (72; 91)	107 (91; 113) *	31,3 (30,1; 35,8) *	33,4 (28,6; 36,5) *	19 (16; 21) *	99 (99; 99)*
1:50	117 (103; 123)	65 (57; 73)	81 (74; 91)	107 (91; 113) *	32,9 (30,3; 35,2) *	34,1 (27,5; 38,5) *	19 (15; 20) *	99 (99; 99)*
2:00	117 (103; 124)	64 (57; 70)	79 (76; 90)	107 (93; 114) *	30,8 (29,6; 35,0) *	32,9 (31,3; 35,4) *	19 (16; 20) *	99 (99; 99)*

Примечания: данные представлены в виде Ме (25, 75%); * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными при нормовентиляции.

САД, ДАД и СрАД – систолическое, диастолическое и среднее гемодинамическое АД, соответственно; ТАМХ левСМА (прСМА) – средняя по времени максимальная скорость кровотока в левой СМА (правой СМА); P_{ETCO_2} – парциальное давление CO_2 в конце выдоха; SpO_2 – сатурация артериальной крови кислородом.

Таблица А. 4

Показатели системной гемодинамики, скорость кровотока в СМА, P_{ETCO_2} и SpO_2 при гипервентиляции у юношей с АГ

Время, мин	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	СрАД, мм рт. ст.	Пульс, уд./мин	ТАМХ левСМА, см/с	ТАМХ прСМА, см/с	P_{ETCO_2} , мм рт. ст.	SpO_2 , %
исход	155 (149; 159)	88 (81; 91)	110 (105; 113)	76 (71; 79)	70,5 (59,2; 72,7)	64,8 (53,6; 71,1)	35 (31; 37)	98 (97; 99)
0:10	158 (144; 161)	82 (79; 87)	104 (99; 109)	88 (75; 91) *	57,5 (46,8; 60,4) *	50,3 (46,5; 56,6) *	28 (26; 29) *	98 (97; 99)
0:20	149 (135; 154) *	78 (72; 83) *	97 (94; 105) *	96 (83; 99) *	43,7 (40,6; 49,8) *	44,7 (41,1; 47,6) *	26 (24; 27) *	98 (98; 99)
0:30	145 (127; 152) *	75 (67; 81) *	93 (86; 106) *	96 (88; 102) *	42,3 (39,2; 49,4) *	42,6 (38,1; 46,1) *	25 (22; 27) *	98 (98; 99)
0:40	147 (131; 156) *	76 (66; 88) *	97 (89; 110) *	95 (89; 105) *	41,7 (39,4; 48,4) *	42,1 (39,8; 44,2) *	24 (22; 25) *	99 (99; 99)*
0:50	149 (129; 161) *	77 (69; 83) *	97 (89; 108) *	96 (85; 100) *	42,2 (39,3; 51,5) *	43,0 (36,6; 45,6) *	24 (21; 26) *	99 (99; 99)*
1:00	149 (135; 154) *	80 (70; 82) *	97 (95; 109) *	93 (84; 102) *	40,9 (38,6; 51,5) *	41,0 (37,6; 44,9) *	23 (22; 25) *	99 (99; 99)*
1:10	152 (136; 162)	79 (71; 85) *	99 (93; 109) *	92 (84; 98) *	42,1 (38,1; 51,2) *	43,4 (37,9; 46,7) *	23 (21; 25) *	99 (99; 99)*
1:20	152 (133; 156) *	81 (72; 92) *	100 (95; 112) *	92 (86; 96) *	40,2 (38,0; 50,3) *	40,4 (36,3; 44,8) *	23 (21; 23) *	99 (99; 99)*
1:30	151 (133; 155) *	82 (74; 84) *	100 (97; 105) *	92 (84; 99) *	41,1 (37,6; 51,6) *	38,9 (35,9; 43,0) *	22 (20; 23) *	99 (99; 99)*
1:40	150 (133; 160)	80 (74; 85) *	100 (97; 108) *	92 (85; 101) *	39,6 (37,3; 50,7) *	39,4 (36,2; 43,1) *	22 (20; 23) *	99 (99; 99)*
1:50	149 (141; 156)	81 (73; 84) *	100 (97; 111) *	92 (80; 101) *	40,7 (35,4; 50,4) *	39,1 (37,9; 42,9) *	21 (20; 23) *	99 (99; 99)*
2:00	149 (136; 156)	83 (74; 85) *	99 (96; 108) *	93 (80; 101) *	40,8 (38,6; 48,7) *	37,8 (36,0; 42,1) *	21 (20; 22) *	99 (99; 99)*

Примечания: данные представлены в виде Me (25, 75%); * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными при нормовентиляции.

САД, ДАД и СрАД – систолическое, диастолическое и среднее гемодинамическое АД, соответственно; ТАМХ левСМА (прСМА) – средняя по времени максимальная скорость кровотока в левой СМА (правой СМА); P_{ETCO_2} – парциальное давление CO_2 в конце выдоха; SpO_2 – сатурация артериальной крови кислородом.

Таблица А.5

Показатели системной гемодинамики и кровотока в средних мозговых артериях в течение 30 мин активного ортостаза у здоровых юношей

Время, с	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	СрАД, мм рт. ст.	Пульс, уд./мин	ТАМХ левСМА, см/с	ТАМХ прСМА, см/с	RI левСМА, у.е.	RI прСМА, у.е.
Исход	126 (119; 130)	77 (73; 79)	92 (88; 94)	70 (67; 75)	57,1 (50,2; 64,1)	56,3 (53,5; 61,9)	0,56 (0,53; 0,57)	0,56 (0,51; 0,58)
3	125 (120; 130)	75 (71; 79)	93 (87; 96)	71 (69; 73)	54,1 (47,9; 60,9)	56,7 (48,7; 61,6)	0,63 (0,61; 0,69)*	0,65 (0,58; 0,71)*
6	126 (118; 128)	66 (65; 70)*	86 (78; 90)*	84 (81; 90) *	47,9 (42,7; 59,6)*	47,6 (39,6; 53,5)*	0,75 (0,70; 0,80)*	0,74 (0,69; 0,77)*
9	118 (112; 132)	62 (57; 62)*	79 (76; 80)*	90 (89; 95) *	47,6 (45,7; 54,1)*	47,1 (43,2; 51,0)*	0,69 (0,66; 0,77)*	0,72 (0,68; 0,74)*
12	114 (108; 121)*	58 (54; 60)*	75 (69; 76)*	95 (92; 98) *	52,5 (45,7; 61,4)	54,0 (48,0; 59,4)	0,58 (0,54; 0,72)*	0,61 (0,53; 0,70)*
15	107 (104; 110)*	58 (56; 62)*	74 (70; 75)*	98 (95; 102)*	61,6 (51,0; 68,7)*	64,7 (58,7; 67,1)*	0,53 (0,51; 0, 65)	0,55 (0,49; 0,61)
18	110 (104; 116)*	67 (58; 74)*	80 (73; 86)*	91 (86; 101)*	58,0 (45,8; 67,9)	61,6 (51,7; 65,4)	0,61 (0,53; 0,62)*	0,60 (0,55; 0,62)
21	110 (109; 122)*	73 (70; 76)*	85 (83; 91)*	86 (75; 88) *	53,4 (44,9; 63,4)*	54,2 (47,2; 58,6)	0,61 (0,58; 0,63)*	0,60 (0,58; 0,64)*
24	114 (112; 125)*	71 (69; 74)*	85 (84; 88)*	80 (69; 88) *	49,6 (46,4; 64,4)*	50,4 (47,9; 60,9)	0,62 (0,55; 0,66)*	0,61 (0,56; 0,67)*
27	117 (114; 126)*	71 (67; 75)*	84 (82; 89)*	79 (70; 89) *	54,7 (46,4; 68,3)	56,3 (50,6; 66,2)	0,56 (0,53; 0,60)	0,58 (0,52; 0,60)
30	120 (115; 126)*	73 (69; 77)*	86 (83; 88)*	83 (75; 85) *	54,7 (48,8; 65,4)	57,8 (52,5; 63,9)	0,55 (0,53; 0,60)	0,55 (0,51; 0,60)

Примечания: данные представлены в виде Me (25, 75%); * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными в положении сидя.

САД, ДАД и СрАД – систолическое, диастолическое и среднее гемодинамическое АД, соответственно; ТАМХ левСМА (прСМА) – средняя по времени максимальная скорость кровотока в левой СМА (правой СМА); RI левСМА (прСМА) – индекс резистентности в левой СМА (правой СМА).

Таблица А.6

Показатели системной гемодинамики и кровотока в средних мозговых артериях в течение 30 мин активного ортостаза у юношей с АГ

Время, с	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	СрАД, мм рт. ст.	Пульс, уд./мин	ТАМХ левСМА, см/с	ТАМХ прСМА, см/с	RI левСМА, у.е.	RI прСМА, у.е.
Исход	144 (133; 151)	93 (85; 97)	109 (99; 113)	82 (75; 89)	62,8 (53,8; 69,6)	57,6 (53,0; 69,4)	0,50 (0,46; 0,54)	0,48 (0,46; 0,52)
3	144 (130; 149)	93 (88; 96)	109 (102; 117)	90 (86; 92)*	58,3 (53,4; 67,4)	54,1 (51,2; 68,5)	0,57 (0,54; 0,61)*	0,57 (0,52; 0,59)*
6	140 (128; 152)	84 (78; 87)*	104 (97; 106)*	98 (95; 105)*	53,5 (46,5; 58,2)*	49,2 (41,9; 58,3)*	0,70 (0,61; 0,73)*	0,70 (0,61; 0,72)*
9	137 (128; 148)	73 (68; 74)*	93 (89; 98)*	108 (97; 109)*	53,4 (48,0; 63,6)*	50,8 (43,4; 63,6)*	0,64 (0,54; 0,72)*	0,64 (0,53; 0,74)*
12	125 (113; 138)*	68 (63; 72)*	87 (83; 91)*	112 (101; 115)*	67,6 (58,6; 76,9)	60,7 (49,5; 77,6)	0,54 (0,42; 0,65)	0,52 (0,45; 0,66)
15	121 (110; 137)*	74 (68; 78)*	94 (80; 99)*	109 (95; 118)*	65,5 (60,9; 69,3)*	60,2 (57,3; 78,7)*	0,53 (0,46; 0,58)	0,55 (0,44; 0,57)
18	126 (118; 138)*	84 (76; 88)*	101 (86; 108)*	95 (84; 107)*	62,4 (50,8; 67,7)	57,8 (49,3; 65,2)	0,54 (0,52; 0,61)*	0,54 (0,51; 0,60)*
21	130 (122; 141)*	88 (80; 92)*	103 (98; 110)*	87 (77; 97)	58,6 (50,2; 68,2)	58,2 (49,5; 64,3)*	0,57 (0,53; 0,62)*	0,57 (0,52; 0,60)*
24	132 (126; 145)*	88 (80; 92)*	104 (94; 109)*	92 (78; 93)	59,4 (51,6; 66,2)	55,7 (49,9; 68,4)*	0,55 (0,51; 0,60)*	0,55 (0,50; 0,57)*
27	135 (126; 143)*	87 (79; 92)*	104 (96; 108)*	88 (81; 97)	61,8 (54,8; 66,4)	59,1 (50,2; 64,3)*	0,54 (0,50; 0,56)*	0,53 (0,50; 0,57)*
30	137 (126; 146)*	89 (79; 94)*	104 (94; 111)*	85 (77; 93)	62,7 (52,6; 64,7)	56,3 (50,2; 69,0)	0,53 (0,49; 0,57)	0,52 (0,50; 0,58)*

Примечания: данные представлены в виде Me (25, 75%); * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными в положении сидя.

САД, ДАД и СрАД – систолическое, диастолическое и среднее гемодинамическое АД, соответственно; ТАМХ левСМА (прСМА) – средняя по времени максимальная скорость кровотока в левой СМА (правой СМА); RI левСМА (прСМА) – индекс резистентности в левой СМА (правой СМА).

Таблица А.7

Показатели системной гемодинамики, скорости кровотока в средних мозговых артериях и P_{ETCO_2} в течение 10 мин активного ортостаза у здоровых юношей

Время, мин	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	СрАД, мм рт. ст.	Пульс, уд./мин	ТАМХ левСМА, см/с	ТАМХ прСМА, см/с	P_{ETCO_2} , мм рт. ст.
Исход	128 (118; 128)	77 (72; 79)	90 (87; 93)	71 (67; 73)	56,9 (49,6; 65,1)	60,0 (53,3; 63,3)	33 (31; 34)
1	119 (115; 123)*	75 (67; 76)	87 (82; 91)*	80 (73; 90)*	52,0 (46,3; 60,8)*	54,5 (50,9; 58,1)*	32 (30; 33)*
2	115 (113; 123)*	72 (69; 75)	85 (84; 88)*	92 (79; 96)*	52,4 (48,0; 62,9)*	56,0 (47,4; 59,2)*	31 (30; 32)*
3	117 (115; 123)*	73 (70; 74)*	86 (86; 89)*	87 (77; 95)*	52,2 (46,6; 51,9)*	56,7 (48,2; 62,6)	31 (31; 32)*
4	118 (114; 123)*	74 (70; 76)	88 (85; 89)*	87 (76; 100)*	56,1 (48,5; 61,4)	58,9 (53,6; 62,6)	31 (30; 33)*
5	115 (109; 125)*	74 (71; 76)	86 (84; 89)*	88 (82; 97)*	56,0 (47,9; 63,4)	58,1 (47,7; 62,3)	31 (30; 32)*
6	114 (111; 128)*	75 (70; 77)	88 (85; 90)*	90 (79; 95)*	55,1 (47,7; 63,8)	59,7 (52,1; 64,2)	31 (30; 32)*
7	115 (111; 129)*	75 (70; 78)	87 (85; 91)*	88 (84; 94)*	53,2 (48,9; 65,6)*	57,7 (49,0; 61,5)*	32 (29; 32)*
8	120 (113; 130)	75 (74; 80)	90 (87; 93)	82 (78; 94)*	55,5 (46,7; 63,4)	55,8 (48,1; 62,3)	30 (29; 32)*
9	118 (112; 128)*	75 (73; 81)	88 (86; 93)	86 (81; 100)*	51,3 (44,9; 63,6)*	57,6 (48,6; 59,3)*	31 (30; 32)*
10	118 (111; 124)*	74 (73; 79)	88 (88; 91)	90 (82; 94)*	52,3 (46,3; 60,8)*	54,4 (50,8; 60,5)*	29 (29; 31)*

Примечания: Данные представлены в виде Me (25, 75%); * – $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными в положении сидя.

САД, ДАД и СрАД – систолическое, диастолическое и среднее гемодинамическое АД, соответственно; ТАМХ левСМА (прСМА) – средняя по времени максимальная скорость кровотока в левой СМА (правой СМА); P_{ETCO_2} – парциальное давление CO_2 в конце выдоха.

Таблица А.8

Показатели системной гемодинамики, скорости кровотока в средних мозговых артериях и P_{ETCO_2} в течение 10 мин активного ортостаза у юношей с АГ

Время, мин	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	СрАД, мм рт. ст.	Пульс, уд./мин	ТАМХ левСМА, см/с	ТАМХ прСМА, см/с	P_{ETCO_2} , мм рт. ст.
Исход	143 (134; 149)	92 (86; 95)	107 (98; 111)	82 (75; 90)	61,2 (56,2; 68,0)	56,5 (52,9; 65,5)	35 (34; 36)
1	135 (126; 145)*	89 (80; 91)*	103 (95; 109)*	91 (84; 99)*	57,7 (54,3; 64,4)*	59,3 (50,3; 64,7)*	35 (32; 36)
2	136 (123; 142)*	88 (82; 91)*	103 (95; 106)*	93 (86; 103)*	58,2 (52,3; 63,1)*	55,8 (51,9; 66,0)*	35 (29; 35)
3	136 (125; 146)*	89 (85; 92)*	103 (97; 108)	94 (84; 106)*	56,9 (52,7; 63,7)*	54,5 (50,2; 61,0)*	34 (32; 35)*
4	136 (125; 143)*	89 (88; 91)	103 (98; 110)	94 (84; 108)*	55,3 (50,1; 65,3)*	53,6 (49,0; 62,4)*	34 (32; 35)*
5	134 (125; 148)*	89 (85; 93)	105 (96; 110)*	96 (86; 105)*	57,4 (55,1; 59,1)*	54,2 (47,7; 47)*	35 (32; 35)
6	136 (125; 147)*	91 (84; 93)*	106 (96; 109)	97 (92; 107)*	53,2 (50,5; 64,2)*	55,3 (49,6; 62,4)*	35 (31; 35)
7	136 (124; 147)*	90 (82; 93)*	105 (98; 109)	100 (92; 107)*	52,6 (47,2; 61,7)*	50,8 (44,9; 63,8)*	34 (30; 35)*
8	131 (126; 145)*	87 (84; 91)*	105 (98; 108)	97 (90; 106)*	52,9 (49,8; 59,6)*	54,7 (46,2; 60,0)*	33 (29; 35)*
9	136 (122; 142)*	89 (85; 91)*	103 (97; 110)	96 (92; 108)*	56,7 (51,0; 62,0)*	52,8 (43,4; 64,4)*	32 (30; 35)*
10	133 (122; 145)*	92 (82; 94)	102 (96; 110)	99 (91; 109)*	59,8 (47,3; 62,3)*	51,7 (45,8; 60,3)*	32 (30; 35)*

Примечания: Данные представлены в виде Ме (25, 75%); * – $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными в положении сидя.

САД, ДАД и СрАД – систолическое, диастолическое и среднее гемодинамическое АД, соответственно; ТАМХ левСМА (прСМА) – средняя по времени максимальная скорость кровотока в левой СМА (правой СМА); P_{ETCO_2} – парциальное давление CO_2 в конце выдоха.