

ГЛАВА 3

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ

3.1 Методы оценки функционального состояния мозгового кровообращения

В настоящее время известно, что формирование АГ не только связано с утратой адекватного контроля за состоянием сосудистого тонуса, но и ассоциируется с нарушением релаксационных свойств эндотелия (Clozel M., Kuhn H., Helti F., Baumgartner H.R., 1991). Высокий риск возникновения церебральных осложнений у больных с АГ исследователи связывают именно с формированием дисфункции эндотелия, препятствующей адекватной регуляции мозгового кровотока. Нарушение ауторегуляции церебральной перфузии является предиктором развития энцефалопатии и транзиторных ишемических атак. Доказано, что эндотелиальная дисфункция не только является непременным участником АГ, но и определяет ее поддержание и прогрессирование. Считается, что характерное для АГ повышение риска развития ИБС и мозговых инсультов во многом реализуется именно через дисфункцию эндотелия.

Головной мозг - один из главных органов-мишеней при ГБ. Головной мозг получает такое количество крови, какое необходимо для нормального функционирования независимо от состояния кровообращения в других частях тела, величины сердечного выброса и т. д. Почти 15% минутного объема крови в покое приходится на долю органа, масса которого составляет 2 % массы тела. Головной мозг потребляет 3-3,5 л кислорода в 1 мин. на 100г вещества, т.е. почти 20% всего кислорода, потребляемого организмом. Череп взрослого человека ригиден и головной мозг практически несжимаем, суммарный объем ткани головного мозга, спинномозговой жидкости и крови, находящейся во внутричерепных сосудах, почти постоянен. Тем не менее, кровоток в черепе может увеличиваться в результате расширения мозговых артерий. Небольшое увеличение объема головного мозга, вызываемое увеличением кровотока в результате расширения внутримозговых артерий, легко компенсируется незначительным сужением вен, в которых объем крови гораздо больше, чем в артериях. Одним из основных показателей перфузии головного мозга служит скорость мозгового кровотока, которая рассчитывается в миллилитрах в минуту на 100г вещества мозга. Скорость МК в разных участках головного мозга неодинакова. Прежде всего, это касается различий между серым и белым веществом больших полушарий головного мозга: скорости мозгового кровотока в этих

областях соотносятся как 3,0-3,5:1. Межполушарная асимметрия мозгового кровотока в покое в норме не выявляется. С возрастом скорость мозгового кровотока уменьшается, что объясняется атеросклеротическими изменениями артерий, снабжающих кровью головной мозг, а так же снижением метаболических потребностей головного мозга в процессе старения. С помощью различных методов были определены основные параметры мозгового кровообращения у человека. По данным литературы, общий мозговой кровоток колебался в среднем от 614 до 1236 мл/мин. Для головного мозга, весящего в среднем 1400 г, общий мозговой кровоток составляет в среднем 756 ± 98 мл/мин. В расчете на 100 г вещества скорость мозгового кровотока в покое, по данным разных исследователей, колеблется от 40 до 60 мл/мин. Скорость МК находится в прямой зависимости от величины перфузионного давления и обратно пропорциональна сопротивлению мозговых сосудов. При снижении регионарного МК до некоторого критического уровня возникает ишемия головного мозга с исходом в некроз. Этот критический уровень неодинаков для различных участков головного мозга. У человека критическая скорость МК, при которой появляется неврологическая симптоматика, составляет для серого вещества 15-29 мл/мин., т.е. примерно 30-40% от нормы. Величина АД непрерывно меняется на протяжении суток под влиянием разнообразных факторов окружающей обстановки по ходу нормальной жизнедеятельности. Несмотря на колебания системного АД в течение суток, скорость МК остается почти постоянной. В норме постоянство МК в условиях непрерывных изменений системного АД поддерживается благодаря механизму ауторегуляции. Под ауторегуляцией МК понимают внутренние механизмы, которые позволяют поддерживать скорость МК и обеспечение его кислородом на почти постоянном уровне независимо от изменений системной гемодинамики. В норме постоянная скорость МК сохраняется благодаря тому, что при снижении системного АД, а значит, и перфузионного давления, происходит расширение резистивных мозговых артерий. При повышении системного АД и перфузионного давления резистивные артерии головного мозга сужаются. У здорового человека значения среднего гемодинамического АД, в пределах которых действуют механизмы ауторегуляции МК, составляют 50-70 и 150-170 мм. рт. ст. соответственно.

Нижний предел ауторегуляции МК определяется как уровень среднего системного АД, ниже которого скорость МК начинает снижаться ниже оптимального уровня. Верхний предел ауторегуляции МК определяется как уровень среднего гемодинамического АД, при повышении которого скорость МК начинает возрастать. У лиц с нормальным АД при повышении среднего АД выше 130-170 мм рт.ст. высокое перфузионное давление может преодолеть сопротивление резистивных мозговых артерий. Возникает «силовая»

дилатация мозговых артерий, которая сопровождается резким возрастанием МК, отеком головного мозга и нарушением гематоэнцефалического барьера. В результате отека мозга МК может уменьшаться. У больных с нелеченной или плохо леченной ГБ нижний предел ауторегуляции составляет 113 ± 17 мм рт.ст., что достоверно выше, чем у больных без АГ. У больных, как с АГ, так и без нее нижний предел ауторегуляции примерно на 25% ниже среднего системного АД. Смещение нижнего предела ауторегуляции вправо означает, что у больных ГБ острая ишемия головного мозга возникает при более высоких значениях среднего системного АД. Клинически это проявляется тем, что у больных ГБ симптомы и признаки гипоперфузии головного мозга возникают при быстром снижении системного АД до такого уровня, который легко переносится больным без АГ. При хронической АГ повышается также верхний предел ауторегуляции МК. Это проявляется, в частности, тем, что больные ГБ гораздо легче, чем больные без артериальной гипертензии, переносят резкое повышение АД.

В качестве интегрального показателя адаптационных возможностей системы мозгового кровообращения рассматривается сосудисто-мозговая реактивность – способность сосудов мозга реагировать на изменяющиеся условия функционирования и оптимизировать кровоток соответственно этим условиям.

Суть понятия "реактивность сосудов мозга" заключается в возможности объективизации деятельности регуляторных механизмов, лежащих в основе управления мозговым кровообращением и обеспечивающих его функциональную устойчивость, что достигается применением специальных воздействий. Они должны быть дозируемыми по интенсивности и продолжительности, быстро предъявляемыми и снимаемыми, имитирующими естественные возмущения, испытываемые системой мозгового кровообращения в физиологических условиях, не обладать кумулятивным влиянием.

В поддержании мозгового гомеостаза на должном уровне важнейшее значение отводится реактивности сосудистой системы мозга, изучение которой является одним из основных путей выяснения степени его адаптивности. Наибольший интерес представляет определение ЦВР с помощью метода транскраниальной доплерографии (ТКДГ), так как показатели, полученные с помощью однотипных разнонаправленных тестов, применяемых в УЗДГ, являются самостоятельными объективными критериями выявления дисфункции мозгового кровообращения и характеризуют его резервно-адаптационные возможности в имеющихся условиях. Объективная оценка ЦВР производится с применением функциональных нагрузок, которые реализуются через различные контуры ауторегуляции (метаболический, миогенный и нейрогенный) и вычислением

коэффициентов реактивности, характеризующих степень согласованности параметров с условиями функционирования.

В клинической практике при проведении ТКДГ используют функциональные нагрузки двух типов:

1. Тесты химической природы (исследования метаболического контура ауторегуляции, обеспечивающего поддержание стабильности содержания газов (кислорода и углекислоты) в мозговой ткани при изменении газового состава крови), отражающие диапазон «подвижности» системы в ответ на изменение химизма крови, притекающей к головному мозгу, такие как: 1) гиперкапническая (ингаляция 4-8% карбогена, произвольная задержка дыхания, внутривенное введение 1 г диамокса); 2) гипокапнически-гипероксические (спонтанная гипервентиляция, ингаляция кислорода).

Гиперкапнические тесты приводят к реализации вазодилаторного резерва резистивных сосудов, вследствие чего в сосудистом бассейне снижается циркуляторное сопротивление, возрастает объемный кровоток, линейная скорость кровотока. Снижение напряжения углекислого газа в крови приводит к вазоконстрикции капиллярной сосудистой сети, повышению циркуляторного сопротивления, снижению объемного кровотока.

Для создания гиперкапнии используются разные методики. Ингаляция 4-8% CO_2 до последнего времени считалась "золотым стандартом" для оценки реактивности. В качестве альтернативы ингаляционной нагрузке применяют методику «дыхания в замкнутом контуре» с постоянным введением кислорода со скоростью 1 л/мин. Основным преимуществом этих нагрузок является то, что CO_2 – естественный информационный переносчик в сосудистой системе мозга, тест кратковременный, насыщение крови газом наступает быстро, реакция сосудов детерминирована. Недостатки состоят в том, что по достижении состояния гиперкапнии обследуемый начинает испытывать неприятные ощущения нехватки воздуха, прилива крови к голове; возникают неспецифические реакции дыхательной и сердечно-сосудистой систем, что может маскировать реакцию.

В связи с необходимостью технического обеспечения ингаляционной нагрузки в последнее время для оценки реакции резистивных сосудов на гиперкапнию используют пробу с произвольной задержкой дыхания (на обычном вдохе, на глубоком вдохе, на выдохе, после интенсивного вдоха-выдоха) или гиповентиляцией. Сосудистая реакция наступает в течение 20–30 секунд апноэ за счет накопления эндогенного углекислого газа в условиях временного прекращения вентиляции.

При оценке реактивности первоначально проводят регистрацию ЛСК в покое в интересующих артериях (в положении обследуемого лежа). На последних этапах нагрузки

проводят повторную регистрацию максимальных значений ЛСК. В том случае, когда для расчета индекса реактивности необходима информация о конкретном уровне насыщения CO_2 , используют капнографы для оценки pCO_2 в выдыхаемом воздухе, которое коррелирует с pCO_2 в крови.

Простым в исполнении, позволяющим получить сопоставимые данные является проба с внутривенным введением 1г ацетазоламида. Действие ацетазоламида не уступает по эффективности углекислому газу и вызывает повышение ЛСК в артериях мозга на 35–42%. Основными недостатками теста являются необходимость внутривенной инъекции и отсроченный на 15–20 минут пик реакции.

Приведенные функциональные нагрузочные стимулы хорошо воспроизводимы и сопоставимы между собой, что позволяет каждому исследователю выбрать оптимальный тип нагрузки, исходя из потребностей.

Гипокапния, достигаемая путем спонтанной или индуцированной гипервентиляции, приводит к сужению резистивных сосудов, повышению сосудистого сопротивления, снижению мозгового кровотока и ЛСК в базальных артериях на 40–55%. Зависимость ЛСК от pCO_2 , также как и при гиперкапнии, имеет экспоненциальную зависимость и для расчета индекса реактивности необходимо использовать минимальное стационарное значение ЛСК. Средняя продолжительность гипервентиляции, достаточная для выявления реакции составляет 25–30 сек. По результатам функциональных проб рассчитывают индексы реактивности - количественные характеристики состояния системы регуляции мозгового кровообращения:

- коэффициент реактивности на гиперкапническую нагрузку (рассчитывается по результатам любых тестов с ингаляцией CO_2 , задержкой дыхания, введением ацетазоламида) :
- индекс реактивности на гиперкапническую нагрузку
- индекс реактивности на гипокапническую нагрузку
- индекс вазомоторной реактивности (Ringelstein E.V.et al., 1988).

2. Тесты физической природы (исследование миогенного и нейрогенного контура ауторегуляции, обеспечивающих восстановление исходного уровня показателей мозгового кровотока в ответ на физические стимулы), такие как: ортостатическая, антиортостатическая нагрузки, проба Вальсальвы, тест компрессии общей сонной артерии тест индуцированной нефармакологической гипотензии. Функциональные тесты физической природы вызывают реакцию системы регуляции мозгового кровообращения (первоначально преимущественно по миогенному контуру и, вероятно, по нейрогенному за счет барорецепторного аппарата), которая направлена на восстановление исходного

уровня показателей мозгового кровотока. Проба Вальсальвы, орто- и антиортостатические нагрузки не лишены целого ряда недостатков (трудности дозирования, ярко выраженный индивидуальный уровень чувствительности, определяющейся степенью тренированности и др.), обуславливающих их ограниченное применение. В связи с этим для оценки функционирования миогенного механизма регуляции мозгового кровотока в последнее время используют компрессионный тест и тест с применением нитроглицерина.

По результатам реакций на функциональные нагрузочные тесты выделяют следующие типы:

- 1) однонаправленная положительная реакция - симметричный адекватный ответ на нагрузку;
- 2) разнонаправленная - положительная реакция на одной, сниженная или парадоксальная на противоположной стороне;
- 3) однонаправленная отрицательная реакция – двусторонний сниженный или инвертированный ответ.

Широко используются вазодилататорные гиперкапнические пробы в ангионеврологии, нейрохирургии, для оценки церебральной гемодинамики, так как при острой и хронической ишемии мозга происходит снижение реактивности именно на гиперкапническую нагрузку, что отражает ограничение функционального резерва. Снижение показателей в два и более раза, как правило, свидетельствует об органическом поражении мозга или его сосудистой системы (Семенютин В.Б, Свистов Д.В.,2005). Гиперкапническая нагрузка, влияя преимущественно на метаболический механизм ауторегуляции, приводит в норме к дилатации в основном мелких артерий мозга, к падению периферического сопротивления и, следовательно, к увеличению ЛСК. Маркерами выраженного снижения вазодилататорного резерва являются: наличие клинических признаков экстрапирамидного и/или псевдобульбарного синдрома, окклюзирующего поражения экстра- и интракраниальных артерий, а также деформаций магистральных артерий головы, очаговых (лакунарных) и диффузных (лейкоареоз) изменений вещества головного мозга, гипертрофии левого желудочка, ИБС. Пациенты с цереброваскулярной патологией на фоне АГ, у которых имеются перечисленные маркеры нарушения цереброваскулярной реактивности, составляют группу высокого риска церебральных гипоперфузионных осложнений вследствие избыточного снижения АД при антигипертензивной терапии. При стенозе внутренней сонной артерии (ВСА), реактивность на эту пробу на стороне стеноза достоверно ниже, чем на контралатеральной стороне. Однако при увеличении степени стеноза >50% реактивность становится парадоксальной, сосуды на стороне закупорки реагируют лучше. Физиологический смысл

этой пробы состоит в том, что хорошая реактивность сосудов в отношении гиперкапнии свидетельствует о больших потенциальных возможностях церебрального русла (стабильный тип реакции). Нестабильный тип реакции – это низкая реактивность сосудов в отношении гиперкапнии и декомпенсированный тип – при значительной асимметрии реактивность значения не имеет. Т.е. цереброваскулярная реакция на гиперкапнию может определить гемодинамическую значимость поражения и коллатеральную резервную емкость мозговых сосудов, что важно при необходимости уточнения показаний к хирургическому лечению окклюзионных поражений сонных артерий и выработки тактики. Таким образом, оценка вазодилаторного резерва при атеросклеротическом поражении ВСА играет большое значение для оценки риска развития НМК и уточнения показаний к оперативному лечению (Д.Ю. Бархатов, Д.Н. Джибладзе, Ю.М.Никитин,1994). Кроме того, показатели ЦВР по метаболическому контуру использовали Фарахутдинов Р.Х., Хасанова Д.Р., 2005, для ранней диагностики синдрома вегетативной дисфункции.

Д.Д.Молоков, Е.М. Бурцев, 1996, провели исследование констриктивных реакций у больных с дисциркуляторной энцефалопатией с применением функциональных нагрузочных проб, направленных на различные механизмы регуляции мозгового кровообращения – миогенного, метаболического, нейрогенного. Они доказали зависимость выраженности гиперконстрикторных реакций и степени развития атеросклероза у больных с дисциркуляторной энцефалопатией, у которых мозговой кровоток изначально снижен. У здоровых людей цереброваскулярные гиперконстрикторные реакции являются вариантом вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения их деятельности. При отсутствии органических изменений сосудов и высоких исходных параметрах интенсивности мозгового кровообращения, а также значительных возможностях его компенсации, эти реакции не вызывают ишемических поражений головного мозга. У больных ДЭ эти реакции, возникающие в различных жизненных ситуациях, приводят к его дополнительному уменьшению и ишемии мозга (Д.Д.Молоков, Е.М. Бурцев,1996). Снижение реакции на гипокапническую нагрузку отмечается при патологическом артериовенозном шунтировании, характерном для артериовенозных мальформаций головного мозга, (Семенютин В.Б, Свистов Д.В.,2005). Сидорко М.В., Смирнов К.В., 2000г., была предложена проба с физической нагрузкой у больных с гипертонической болезнью и выявлено снижение реактивности мозговых артерий у больных ГБ на эту нагрузку. Физическая нагрузка не оказывала влияния на индексы церебрального сосудистого сопротивления у больных ГБ II-III ст., тогда как у здоровых и больных ГБ Iст отмечалось их существенное повышение.

Отсутствие прироста индексов сосудистого сопротивления церебральных артерий в ответ на физическую нагрузку у больных ГБ II-III ст. свидетельствует о нарушении их констрикторной реакции и поломке механизма ауторегуляции мозгового кровообращения, что снижает толерантность церебральных сосудов к повышению перфузионного давления.

При исследовании скоростных характеристик по экстра- и интракраниальным артериям у больных при хроническом цереброваскулярном заболевании с неуклонно прогрессирующим атеросклеротическим процессом выявлена депрессия кровотока изначально по артериям вертебробазилярного бассейна, что предшествовало нарастанию симптомов органического поражения нервной системы, и в подавляющем большинстве прослеживалось соответствие локализации неврологической симптоматики бассейну сниженных скоростных параметров. Эта закономерность была более выраженной во II ст. ДЭ. В III ст. ДЭ ЛСК снижалась практически во всех интракраниальных сосудах (А.Г. Назиян, Т.Е. Шмидт, 2001, Иванов Ю.С., Семин Г.Ф., 1996). Евстигнеев В.В., Юршевич Е.А., 2002г, у больных с ДЭ, перенесших ИМ, также отмечали снижение скоростей кровотока в вертебробазилярном бассейне и возрастание асимметрии кровотока по средней мозговой артерии (СМА) и при прогрессировании хронической ишемии мозга.

При комплексной оценке состояния сонных артерий у пациентов с АГ в зависимости от степени риска церебральных осложнений была выявлена тенденция к снижению скоростных параметров кровотока общих и внутренних сонных артерий (гиперэластоз средней оболочки в сочетании с гибелью миоцитов и выраженным склерозом, определяющих снижение эластичности стенки и расширение просвета сосуда). Рост числа стенозов объясняется, вероятно, очаговой мышечной или циркуляторной мышечно-эластической гиперплазией интимы сосудов с последующим развитием фиброза и нарушением целостности внутренней оболочки при длительном и тяжелом течении АГ. Весь комплекс структурных изменений внутренней эластической мембраны и эластического каркаса средней оболочки с ее склерозом приводят к удлинению и развитию извитости сонных артерий на экстракраниальном уровне, как компенсаторной реакции сосудов на повышение внутрисосудистого давления. Увеличение доли сочетанных поражений сонных артерий (стеноз и извитость) по мере прогрессирования АГ чаще сопровождается неврологической симптоматикой различной степени выраженности со значительным увеличением риска развития острых нарушений церебральной гемодинамики (Тюрина О.В., Волкова И.И. Кривошапкин А.Л., 2005). Волкова И.И., Головина О.В., 2005г. при исследовании больных ИБС и ГБ, отмечают, что у больных ИБС снижение скоростных характеристик больше чем у больных ГБ I-II ст.

невысокого риска, преобладание констрикторных реакций отмечено у больных ИБС, более выраженное снижение цереброваскулярной реактивности у больных ГБ.

Также отмечено выраженное снижение реактивности СМА и функционального перфузионного резерва мозгового кровообращения уже на ранних стадиях ГБ, наличие нехарактерной для здоровых корреляции между величиной АД и скоростью кровотока в СМА. Коллатеральный резерв мозгового кровообращения страдает в меньшей степени.

Основными факторами, определяющими прогрессирующее снижение цереброваскулярной реактивности с указанными морфологическими изменениями мелких сосудов, является тяжесть и длительность заболевания, нарушение суточного ритма АД. При нормальной (10-20%) или умеренно сниженной (0-10%) ночной редукции АД реактивность церебральных сосудов существенно не нарушалась, в то время как у больных с избыточным снижением (более 20%) или повышением АД в ночные часы церебральные сосуды в значительной степени более гипореактивны. К дополнительным отягощающим факторам, усугубляющим гипореактивность сосудов мозга, относятся возраст старше 60-ти лет, наличие окклюзирующего поражения экстра – и/или интракраниальных артерий. Цереброваскулярная реактивность зависит от наличия и особенностей предшествующей антигипертензивной терапии. Показатели цереброваскулярной реактивности у ранее нелеченных больных достоверно ниже, чем у пациентов, получавших лечение. Более того, показатели реактивности сосудов мозга у пациентов, принимавших пролонгированные гипертензивные препараты, сопоставимы с таковыми у здоровых лиц. Напротив, нерегулярное лечение короткодействующими препаратами ассоциируется с особенно выраженными нарушениями реактивности церебральных сосудов, так как данные средства вызывают дополнительное увеличение вариабельности АД (Гераскина Л.А., Суслина З.А., Фоякин А.В, 2001).

У здоровых людей имеет место возрастное снижение цереброваскулярной реактивности с $81,4 \pm 12,9\%$ у лиц моложе 40 лет до $58,2 \pm 11,7\%$ у лиц старше 60 лет. При этом показатели асимметрии ЛСК и пульсового кровенаполнения мозга могут колебаться в пределах возрастной нормы (10-15%). Степень атеросклеротического поражения мозговых сосудов и сдвиг системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции прогрессивно возрастает после 50 лет, однако кровоток при этом остается практически стабильным на уровне, который обеспечивает нормальную функцию головного мозга. Это свидетельствует о существовании механизмов, обеспечивающих циркуляторный гомеостаз мозга, т.е. функциональную устойчивость системы мозгового кровообращения.

Цереброваскулярные осложнения во многом определяют судьбу больных ГБ, являясь важнейшей причиной стойкой утраты трудоспособности и летального исхода.

Сосудисто-мозговая реактивность рассматривается в качестве интегрального показателя адаптационных возможностей системы мозгового кровообращения, способности сосудов мозга реагировать на изменяющиеся условия функционирования и оптимизировать кровотоки соответственно этим условиям. Остается неясным вопрос о взаимосвязи функциональных и структурных изменений, а также степени выраженности эндотелиальной дисфункции внутримозговых и периферических артерий у больных гипертонической болезнью.

Метод УЗДГ позволяет оценить тонус и реактивность артерий мозга. Под тонусом сосуда понимают непрерывно поддерживаемую определенную степень сократительной активности стенки сосуда, противостоящую давлению крови, растягивающему сосуд. Тонус сосуда не является самостоятельной величиной и зависит от многих факторов. Способность артерий к изменению тонуса в ответ на определенный стимул, т.е. способность сосуда менять свой диаметр в ответ на изменение внешней среды, называется цереброваскулярной реактивностью. Для периорбитальной доплерографии использовали датчики 4 МГц в постоянном режиме. Локация глазничной артерии осуществлялась через орбитальное окно. Непосредственно после выхода из кавернозного синуса внутренняя сонная артерия отдает первую глазничную ветвь, переднюю и среднюю мозговую артерии. Интерес к глазничной артерии связан с ее анатомическими особенностями, так как она является единственной конечной ветвью внутренней сонной артерии, которую можно использовать для холодовой пробы и также как и для других функциональных проб. Исследование параметров УЗДГ глазничных артерий было проведено на аппарате ACUSON исходно и в ходе выполнения функциональных проб. При сканировании через орбитальное окно датчик помещали на закрытое веко, предварительно нанеся обильное количество геля (чтобы получить хороший контакт). При локации глазничной артерии на глубине 25-45мм в норме регистрируется антеградный кровоток, имеющий характерную импульсную волновую форму, типичную для внутричерепных сосудов.

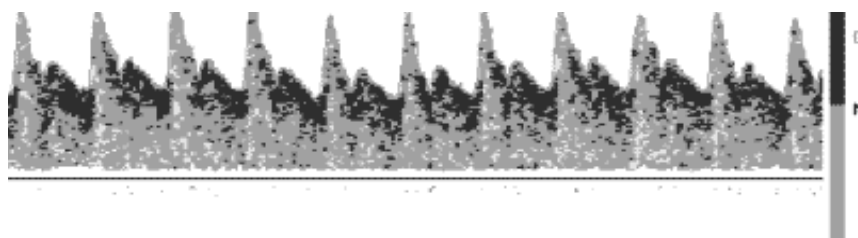


Рисунок 21 – Допплерограмма глазничной артерии

Математическая обработка доплерограммы дает целый ряд диагностических критериев. К ним относятся:

Mmax (м/с) - максимальная систолическая амплитуда, отражающая наибольшую систолическую скорость кровотока в точке локации. Это жестко регулируемый показатель, который остается стабильным даже при значительном изменении АД.

Mmin (м/с) - максимальный диастолический пик, отражающий максимальную диастолическую скорость в данной точке.

Tамх - средняя скорость кровотока в точке локации.

IR - индекс циркуляторного сопротивления (индекс Пруселло), рассчитывается по формуле:

$$IR = (M \max - M \min) / M \max$$

Увеличение этого индекса указывает на повышение циркуляторного сопротивления, а снижение его на снижение периферического сопротивления в бассейне лоцируемой артерии.

PI - индекс пульсации, характеризующий циркуляторное сопротивление в бассейне лоцируемой артерии, рассчитывается по формуле:

$$PI = (M \max - M \min) / T_{амх}$$

Этот индекс характеризует упруго-эластические свойства артерий. Уменьшение максимальной диастолической скорости кровотока или интегральной скорости приводит к увеличению этого показателя, указывая на увеличение циркуляторного сопротивления.

Для оценки ауторегуляции мозгового кровообращения вычислялся коэффициент Пирсона для оценки корреляции показателей ЛСК в глазничной артерии и артериального давления в состоянии покоя: САД/Tамх, САД/Mmax САД/Mmin.

В ходе проведения холодовой пробы оценивались показатели Mmax, Mmin, Тамх, IR, PI исходно и через 3 мин. после аппликации льда в течение 2 мин. на область орбиты и периорбитального пространства. В основе проведения холодовой пробы лежит реакция реактивной гиперемии, тестирующим ишемическим стимулом является холодовое воздействие. Эта проба исследует дилатационный цереброваскулярный потенциал в фазу эндотелий-зависимой дилатации, вызванной поток-зависимым высвобождением из эндотелия вазорелаксирующих субстанций. По результатам пробы рассчитывался индекс реактивности:

$$ЭЗВД = (T_{амх \text{ холодовая}} - T_{амх \text{ исходная}}) / T_{амх \text{ исходная}} \times 100\% .$$

2) Оценка эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД) глазничной артерии.

Данная методика практически применяется для оценки дилатационного потенциала глазничной артерии. Тест-нагрузка с нитроглицерином обладает двунаправленным действием на систему регуляции мозгового кровообращения. С одной стороны, за счет влияния на церебральную гемодинамику (уменьшение венозного возврата к сердцу,

уменьшение сердечного выброса), а с другой, за счет прямого эндотелий-независимого действия на артерии среднего калибра. Использование нитроглицерина приводит к максимальному расширению глазничной артерии, и достигнутая дилатация может быть расценена как эталонная, т.е. максимально возможная для данного пациента.

После получения исходных данных: M_{max} , M_{min} , $T_{амх}$, IR , PI , больной принимал нитроглицерин в дозе 0,25 мг сублингвально, через 3 - 5 мин. оценивалась динамика этих показателей, и рассчитывался индекс реактивности:

$$ЭНВД = (T_{амх}_{нитрогл.} - T_{амх}_{исходная}) / T_{амх}_{исходная} \times 100\%.$$

3) Оценка метаболического контура цереброваскулярной реактивности.

Для оценки функционального резерва мозгового кровообращения были использованы разнонаправленные тесты химической природы, исследующие метаболический контур ауторегуляции, отражающие диапазон «подвижности» системы в ответ на изменение химизма крови, притекающей к головному мозгу: гиперкапнический и гипервентиляционный тесты. Исходно оценивались M_{max} , M_{min} , $T_{амх}$, IR , PI . Затем оценивались динамика этих показателей в ходе функциональных проб. Гиперкапническая проба проводилась с задержкой дыхания на 30 сек., с оценкой указанных показателей через 3 мин. (в период максимальной дилатации). Гипервентиляционная проба осуществлялась путем форсированного дыхания в течение 30 сек. и оценкой данных показателей сразу после прекращения пробы, в период снижения напряжения углекислого газа в крови и максимальной вазоконстрикции сосудистой сети.

По результатам проб оценивались следующие индексы: $Kp + CO_2$ - индекс реактивности гиперкапнический:

$$Kp + CO_2 = (T_{амх} + CO_2 - T_{амх}_{исходная}) / T_{амх}_{исходная} \times 100\%;$$

$Kp - CO_2$ индекс реактивности гипервентиляционный:

$$Kp - CO_2 = (T_{амх} - CO_2 - T_{амх}_{исходная}) / T_{амх}_{исходная} \times 100\%;$$

ИЦВР (индекс цереброваскулярного резерва), позволяющий судить о выраженности адаптационных реакций и степени компенсаторных возможностей гемодинамики сосудов мозга, рассчитывался по формуле:

$$ИЦВР = (T_{амх} + CO_2 - T_{амх} - CO_2) / T_{амх} * 100.$$

3.2 Цереброваскулярная дисфункция при гипертонической болезни

В исследование включено 122 человека в возрасте 35 – 69 лет, 68 мужчин и 54 женщин. Из них 21 человек имели гипертоническую болезнь I стадии (группа 1), средний возраст $42,56 \pm 1,41$ лет. Длительность АГ составила в среднем $4,82 \pm 0,68$ лет. Средние

значения систолического и диастолического артериального давления были соответственно $140,00 \pm 5,50$ и $84,00 \pm 2,14$ мм рт.ст. ИМТ составил в этой группе $30,82 \pm 1,58$. Группа 2 состояла из 32 больных гипертонической болезнью II стадии, средний возраст $54,71 \pm 1,90$. Длительность АГ составила в среднем $10,82 \pm 1,14$ лет. Средние значения систолического и диастолического артериального давления были соответственно $144,33 \pm 3,86$ и $95,71 \pm 1,80$ мм рт.ст. ИМТ составил в этой группе $28,69 \pm 1,16$. Группа 3 состояла из 49 больных гипертонической болезнью III стадии, средний возраст $57,88 \pm 1,53$. Длительность АГ составила в среднем $20,86 \pm 1,55$ лет. Средние значения систолического и диастолического артериального давления были соответственно $148,26 \pm 3,46$ и $98,29 \pm 1,39$ мм рт.ст. ИМТ составил в этой группе $28,15 \pm 0,73$. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц в возрасте от 35 до 60 лет (средний возраст $54,74 \pm 1,90$ лет), из них 11 мужчин и 9 женщин. Средние значения систолического и диастолического артериального давления были соответственно $120,30 \pm 3,48$ и $75,50 \pm 2,73$ мм рт.ст. ИМТ составил в этой группе $26,05 \pm 0,53$.

Фоновые показатели УЗДГ глазничной артерии у здоровых и больных ГБ I ст. достоверно не отличались (таб.№1). При ГБ I стадии M_{max} , M_{min} , $T_{амх}$ достоверно не отличались от группы здоровых. В группе больных ГБ II ст. скорости кровотока глазничной артерии были ниже, чем в группе ГБ I ст.: M_{max} на 13% ($p < 0,05$), M_{min} на 29% ($p < 0,01$), $T_{амх}$ на 13% ($p < 0,05$). В группе больных ГБ III ст. скорости кровотока глазничной артерии были ниже, чем в группе ГБ II ст.: M_{min} на 30% ($p < 0,02$), $T_{амх}$ на 25% ($p < 0,001$). В большей степени снижалась диастолическая скорость по мере прогрессирования ГБ, что связано с развитием вазоконстрикторных процессов и структурным изменением глазничных артерий в II - III стадиях ГБ. Так при вазоконстрикции возрастает периферическое сосудистое сопротивление, что затрудняет отток крови в диастолу и диастолическая скорость падает. Таким образом, на ранних стадиях ГБ скорости кровотока сохранены, прогрессивное снижение линейных скоростей кровотока по глазничным артериям наблюдалось у больных ГБ II - III ст., что связано с развитием вазоконстрикторных процессов и ремоделированием артерий. IR , PI достоверно не изменялись при I стадии гипертонической болезни, достоверное увеличение резистивных индексов наблюдалось по мере прогрессирования ГБ в зависимости от стадии заболевания, что свидетельствует о сохранении нормального тонуса глазничной артерии на ранних стадиях ГБ и прогрессивном увеличении тонуса, увеличении периферического сопротивления по мере утяжеления заболевания. В группе больных ГБ II ст. IR был выше, чем в группе ГБ I ст. на 7% ($p < 0,05$). В группе больных ГБ III ст. IR был выше на 13% ($p < 0,001$), а PI на 41% ($p < 0,001$) чем в группе ГБ II ст.

Исходные параметры УЗДГ глазничной артерии в группе здоровых и больных гипертонической болезнью ($M \pm m$)

	M max, м/с	M min, м/с	IR	Tamx, м/с	PI
Контроль (n=20)	0,44±0,01	0,14±0,01	0,67±0,02	0,23±0,01	1,29±0,05
ГБ I ст. (n=21)	0,43±0,01	0,14±0,01	0,69±0,01	0,23±0,01	1,34±0,07
ГБ II ст. (n=32)	0,38±0,02*	0,10±0,01***	0,73±0,02*	0,20±0,01*	1,44±0,06*
ГБ III ст. (n=49)	0,36±0,02****	0,07±0,01****	0,82±0,01****	0,15±0,01****	2,02±0,07****

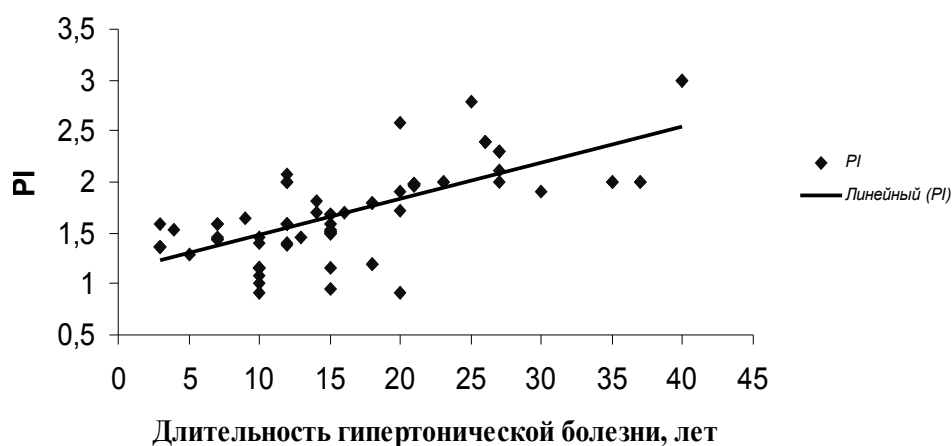
Достоверность: отличие от группы контроля- p< *0,05 ** 0,02 ***0,01 ****0,001.

Фоновые параметры УЗДГ глазничной артерии зависели от возраста: M min ($r = -0,46$, $p < 0,01$), Tamx ($r = -0,34$, $p < 0,02$), IR ($r = 0,32$, $p < 0,02$), PI ($r = 0,27$, $p < 0,02$), от длительности ГБ: IR, ($r = 0,41$, $p < 0,01$), PI ($r = 0,45$, $p < 0,01$), что свидетельствует о вкладе этих параметров в процесс ремоделирования глазничных артерий. Зависимость исходных параметров от пола не выявлена. О сохранении механизма ауторегуляции мозгового кровотока в группах контроля и больных ГБ I – II ст. свидетельствовало отсутствие значимой коррелятивной связи линейных скоростей кровотока в глазничной артерии и систолического артериального давления в состоянии покоя. В группе больных ГБ III стадией САД коррелировала с Mmax ($r = 0,42$, $p < 0,01$), Tamx ($r = 0,59$, $p < 0,01$), Mmin ($r = 0,61$, $p < 0,01$), что свидетельствует о нарушении механизма мозгового кровотока и согласуется с данными литературы. Отсутствие значимых коррелятивных связей между показателями церебрального и центрального кровообращения при исследовании магистральных артерий головного мозга у здоровых и больных гипертонической болезнью невысокого риска было отмечено Novak V. et al 1998, Куликовым В.П., Дорониным Н.Л., 1999. Сидорко М.В., 2005 г., выявил связь между параметрами мозговой и церебральной гемодинамикой у больных гипертонической болезнью высокого риска, что указывает на нарушение автономности регуляции мозгового кровообращения.



$$r = 0,41, \quad p < 0,01$$

Рис.4. Корреляционная зависимость PI от
 Рисунок 21 – Корреляционная зависимость IR от длительности ГБ
 длительности гипертонической болезни (n=102)



$$r = 0,45, \quad p < 0,01$$

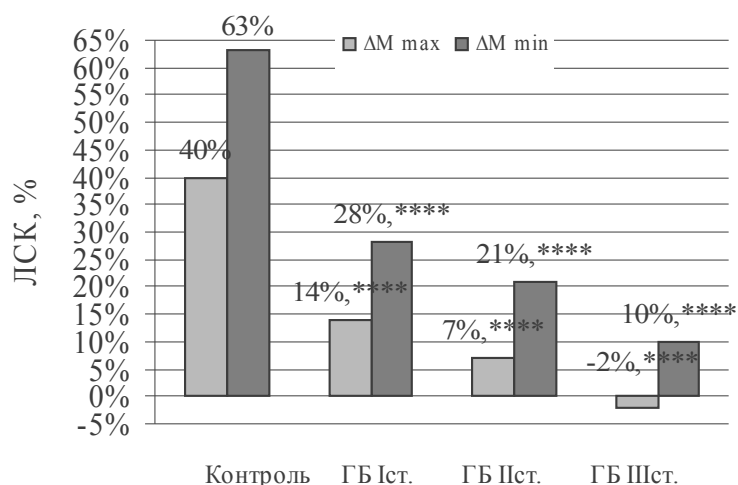
Рисунок 22 – Корреляционная зависимость PI от длительности ГБ

Таким образом, при исследовании фоновых характеристик кровотока глазничной артерии методом УЗДГ, можно сделать вывод, что у больных гипертонической болезнью на ранних стадиях (ГБ I стадия) сохранен нормальный тонус артерий и эластические свойства. По мере прогрессирования гипертонической болезни, во II – III стадии, снижаются упруго-эластические свойства артерий, повышается их тонус и возрастает региональное сопротивление, усиливаются вазоконстрикторные процессы, что сопровождается прогрессирующими структурными изменениями (ремоделированием). Ремоделирование артерий зависит от длительности АГ и наличия осложнений - ИМ и ОНМК. На поздних стадиях ГБ возникает коррелятивная связь между величиной систолического артериального давления и скоростью кровотока в глазничной артерии, что свидетельствует о «срыве» механизма ауторегуляции.

Следующим этапом нашего исследования была оценка эндотелий-зависимой дилатации глазничной артерии. ЭЗВД изучалась в ходе проведения холодовой пробы. Данное исследование представляет интерес в связи с возможностью проведения пробы на одной из конечных ветвей внутренней сонной артерии - глазничной артерии, так как, в связи с анатомическими особенностями, она является единственной ветвью, которую можно использовать для данного теста. В основе проведения холодовой пробы лежит реакция реактивной гиперемии, тестирующим ишемическим стимулом является холодовое воздействие. При холодовом воздействии происходит выброс катехоламинов в синапсах, что приводит к увеличению ЧСС на 10-30%. Катехоламины увеличивают скорость кровотока у здоровых людей, стимулируя β_1 -рецепторы. Параллельная стимуляция β_2 -рецепторов и в последующем α_2 -рецепторов приводит к высвобождению NO, что ведет к смене вазоконстрикции на вазодилатацию (Nabel E., 1988). При прекращении воздействия холода происходит смена вазоконстрикции на вазодилатацию всех типов сосудов, в том числе и микрососудов, с постишемическим увеличением скоростей кровотока (около 4 минут) до восстановления к исходному уровню. Увеличение напряжения сдвига в ответ на увеличенный кровоток, является универсальным стимулом для всех типов кровеносных сосудов. В ответ на увеличенный кровоток происходит увеличение напряжения сдвига на эндотелии с выработкой им вазодилатирующих веществ: преимущественно оксида азота и простаглицлина (Kilbom A., Wennmalm A., Engelke K.A., Halliwill J.R. et al., Farouque H.M., 2003). Однако измененный эндотелий не может ответить адекватным выбросом NO.

Параметры УЗДГ глазничной артерии измерялись исходно и через 3 мин. после аппликации льда в течение 2 мин. на область орбиты и периорбитального пространства. По результатам пробы рассчитывался индекс реактивности, ЭЗВД и оценивалась динамика показателей через 3 мин. после холодового воздействия: M_{max} , M_{min} , T_{max} ,

В группе контроля наблюдалось увеличение линейных скоростей кровотока: ΔM_{max} 40 %, ΔM_{min} 63 % ($p < 0,001$). В большей степени увеличивалась максимальная диастолическая скорость кровотока M_{min} , что является следствием хорошего резерва цереброваскулярной дилатации (чем меньше сопротивление кровотоку дистальнее места измерения, тем больше диастолическая скорость). Увеличивалась средняя скорость кровотока (ΔT_{max}) в группе контроля на 60% (ЭЗВД), ($p < 0,001$). IR в группе контроля снизился на 10%, ($p < 0,05$), PI на 15%, ($p < 0,05$), свидетельствуя о небольшом снижении регионального сопротивления и тонуса артерий (рис. 23, 24).



Достоверность в сравнении с группой контроля: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; **** $p < 0,001$

Рисунок 23 – Динамика ЛСК глазничной артерии в ходе холодной пробы

У больных гипертонической болезнью I стадии ЛСК увеличивались в меньшей степени по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$): ΔM_{\max} 14 % ($p < 0,02$), ΔM_{\min} 28 % ($p < 0,05$), (рис.23). ЭЗВД (ΔT_{\max} , %) была достоверно ниже и составила 25%, ($p < 0,001$), что более чем в 2,5 раза меньше чем в группе контроля. IR, PI, IR_{хол.}, PI_{хол.} достоверно не отличались от группы здоровых людей. То есть, на фоне нормального исходного тонуса сосудов и отсутствия структурных изменений сосудистой стенки, сохранении упруго-эластических свойств артерий, наблюдается выраженная дисфункция эндотелия церебральных артерий на ранних стадиях ГБ.

У больных ГБ II, III ст. IR, PI в ходе холодной пробы достоверно не изменялись, т.е. отсутствовало снижение регионального сопротивления и снижение тонуса артерий, в отличие от группы здоровых и больных ГБ I стадии, что свидетельствует о снижении упруго-эластических свойств и ремоделировании артерий.

У больных гипертонической болезнью II стадии в ходе обсуждаемой пробы в существенно меньшей степени увеличивались скорости кровотока: M_{\max} , M_{\min} . ЭЗВД была существенно ниже - 13 % ($p < 0,05$), что в 2 раза меньше чем в группе больных ГБ I стадии ($p < 0,001$). Таким образом, у больных ГБ II стадии по сравнению с больными ГБ I стадии, в ходе холодной пробы наблюдался меньший прирост скоростей кровотока по глазничной артерии и более выраженное снижение ЭЗВД, что свидетельствует о прогрессивном снижении вазодилаторной функции эндотелия и снижении эластичности артерий.

В группе больных ГБ III ст. в фазе гиперемии холодной пробы, в отличие от здоровых и больных ГБ I и II ст., практически отсутствовало увеличение скоростей кровотока по глазничной артерии. ЭЗВД составила всего 3%, т.е. практически

отсутствовала, в 4 раза меньше чем у больных ГБ II стадии, ($p < 0,001$). Кроме того у 20%, наблюдалась патологическая вазоконстрикция.



Достоверность в сравнении с группой контроля: * $p < 0,05$; ** 0,02; ***0,01; ****0,001

Рисунок 24 – ЭЗВД глазничной артерии. Динамика ΔT_{amx} , (%) в ходе холодной пробы

ЭЗВД коррелировала с длительностью ГБ ($r = -0,49$, $p < 0,01$) (рис.24), со степенью ремоделирования артерий: IR, ($r = -0,56$, $p < 0,01$) PI, ($r = -0,50$, $p < 0,01$); со степенью ремоделирования сонных артерий – КИМ ($r = 0,30$, $p < 0,02$), с наличием факторов риска в анамнезе ОНМК ($r = -0,49$, $p < 0,01$). ЭЗВД была ниже у нелеченных больных.

Таким образом, у больных гипертонической болезнью на ранних стадиях заболевания, еще при отсутствии структурных изменений и сохранении упруго-эластических свойств артерий, возникает снижение эндотелий – зависимой вазодилатации церебральных артерий, что приводит к снижению вазодилаторного цереброваскулярного потенциала.

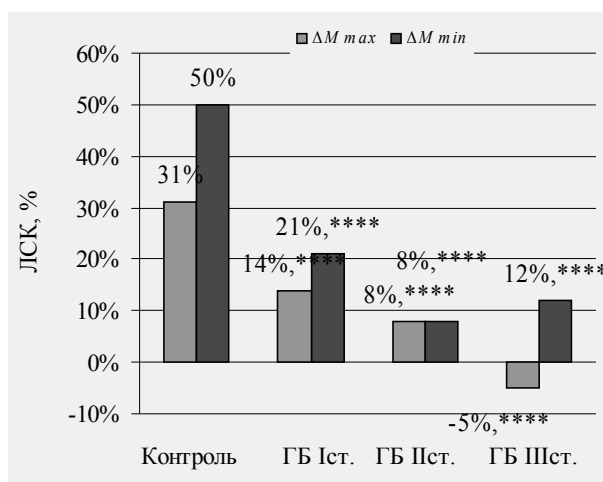
Следующим этапом нашего исследования была оценка функционального резерва мозгового кровообращения с помощью разнонаправленных тестов химической природы, исследующие метаболический контур ауторегуляции, отражающие диапазон «подвижности» системы в ответ на изменение химизма крови, притекающей к головному мозгу: гиперкапнический и гипервентиляционный тесты. Их использование для характеристики нарушений мозговой гемодинамики достаточно широко отражено в литературе (Rengelstein E.B. et al., 1988, Schregel W. et al., 1989, De Witt I. et al., 1993, Кунцевич Г.И., 1996, Куликов В.П., Доронина Н.Л., 1999, Poulin M.J. et al., 1999)

Гиперкапническая нагрузка, влияя преимущественно на метаболический механизм ауторегуляции, приводит в норме к дилатации в основном мелких артерий мозга, к падению периферического сопротивления и, следовательно, к увеличению ЛСК (Lindgaard K.-F. et al., 1986, Е.И. Гусев, Л.И. Пышкина, 1994). Физиологический смысл

этой пробы состоит в том, что хорошая реактивность сосудов в отношении гиперкапнии свидетельствует о больших потенциальных возможностях церебрального русла (Bullock, Faccenda F., Aaslid R., Furst H.,1990, Ю.Л. Грозовский, Е.Б. Куперберг, М.С. Мучник,1991).

В группе контроля наблюдалось увеличение линейных скоростей кровотока (ЛСК), Кр + CO₂ (ΔTамх) составил 45%, (p< 0,001), происходило снижение циркуляторных индексов: (IR) на 7%, (p< 0,05), снижены (PI) на 15%, (p< 0,05), что свидетельствует о достаточной вазодилатации артерий для данной возрастной группы (рис. 25-27).

При исследовании реактивности глазничных артерий на гиперкапническую нагрузку у больных с артериальной гипертензией было выявлено существенное снижение реактивности .



Достоверность в сравнении с группой контроля: * p< 0,05; ** 0,02; ****0,01; *****0,001

Рисунок 25 – Динамика Mmax, Mmin в ходе гиперкапнической пробы

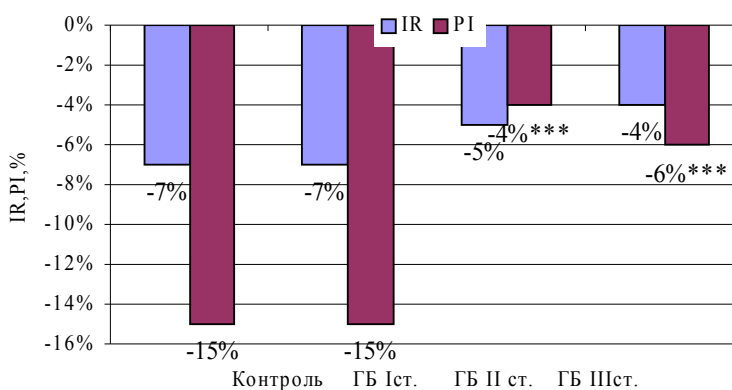


Рис.2 Динамика IR, PI в ходе гиперкапнической

Достоверность в сравнении с группой контроля: * p< 0,05; ** 0,02; ****0,01; *****0,001

Рисунок 26 – Динамика IR, PI в ходе гиперкапнической пробы

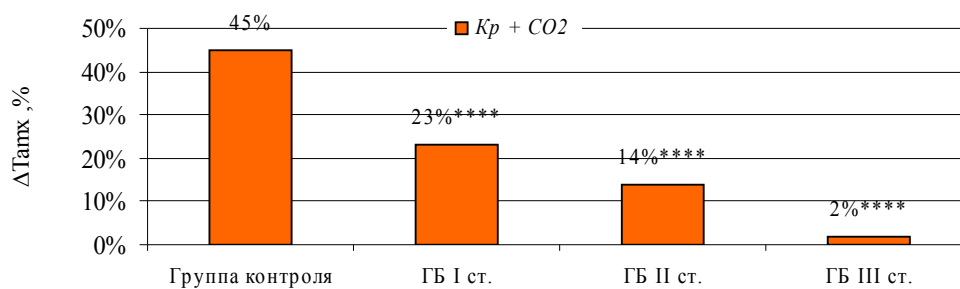


Рис. 3
Кр + CO₂ глазничной артерии
Динамика (ΔTамх, %) в ходе гиперкапнической пробы

Достоверность: отличие от группы контроля - p< *0,05 ** 0,02 ***0,01 ****0,001

Рисунок 27 – Кр + CO₂ глазничной артерии. Динамика ΔTамх, (%) в ходе гиперкапнической пробы

В группе больных ГБ I ст. реактивность на гиперкапническую нагрузку была в 2 раза меньше чем в группе контроля, Кр + CO₂ составил всего 23±2% (p< 0,001), за счет меньшего прироста Mтах и Mmin несмотря на то, что динамика циркуляторных индексов не отличалась от группы контроля (рис. 25,26).

У больных ГБ II-III ст. дальнейшее снижение реактивности происходило в зависимости от стадии ГБ, Кр + CO₂ в группе больных ГБ II ст. составил 14±1%, ГБ III ст. 2±1% (p<0,01), на фоне отсутствия снижения индексов, характеризующих резистивность, в ходе пробы, что свидетельствует о значительном снижении вазодилаторного резерва, и ремоделировании артерий (рис. 28).

Рис. 8 Зависимость Кр + CO₂ глазничной артерии у больных ГБ от стадии и сопутствующей патологии

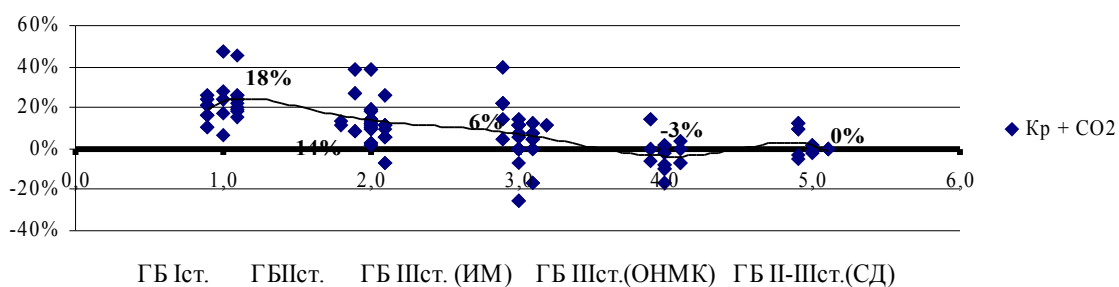


Рисунок 28 – Зависимость Кр + CO₂ глазничной артерии у больных ГБ от стадии и сопутствующей патологии

Несомненный интерес представляло сравнительное исследование вазореактивности средней мозговой и глазничной артерии в ходе гиперкапнической пробы.

Таблица 17.

Оценка реактивности средней мозговой и глазничной артерий в ходе гиперкапнической пробы в группе контроля и больных ГБ II ст.

	средняя мозговая артерия		глазничная артерия	
	Tамх, м/с	Кр +CO2 (ΔTамх, %)	Tамх, м/с	Кр +CO2 (ΔTамх, %)
Контроль (n=10)	0,61±0,02	46±2%	0,23±0,01	45±3%
ГБ II ст. (n=10)	0,47±0,03****	24±5%****	0,19±0,01***	21±2%****

**** p< 0,001;*** p< 0,01;**p< 0,02;*p< 0,05

При сравнении реактивности средней мозговой и глазничной артерии у 10 человек практически здоровых и 10 пациентов больных ГБ II ст., выявлено, что при отсутствии значимой асимметрии (более 15%) и окклюзирующих поражений магистральных артерий головы, реакции интрацеребральных артерий в ходе гиперкапнической пробы однонаправлены и сопоставимы. Хотя фоновая средняя скорость кровотока при локации глазничной артерии была существенно ниже, вазодилатация, оцениваемая по приведенным в таблице 17 параметрам происходила в одинаковой степени в соответствующих группах. У больных ГБ II ст. наблюдается снижение реактивности на гиперкапническую нагрузку по сравнению с группой контроля. Корреляционная зависимость Кр + CO2 средней мозговой артерии и глазничной артерии ($r = 0,81$, $p < 0,01$) в объединенной группе, также свидетельствует об однонаправленности и сопоставимости реактивности на гиперкапническую нагрузку.

Вазоконстрикторный потенциал был изучен в ходе гипокапнической (гипервентиляционной пробы). Гипокапния, достигаемая путем спонтанной или индуцированной гипервентиляции, приводит к сужению резистивных сосудов, повышению сосудистого сопротивления, снижению мозгового кровотока и ЛСК в базальных артериях на 40–55%. Проба с гипервентиляцией сопровождалась значительным уменьшением линейных скоростей потока в группе контроля и ГБ I ст. с ростом регионального сосудистого сопротивления. Реактивность в группах ГБ 2 и 3 ст. была достоверно значительно более низкой, свидетельствуя об уменьшении вазоконстрикторного потенциала глазничной артерии (рис. 29-31).

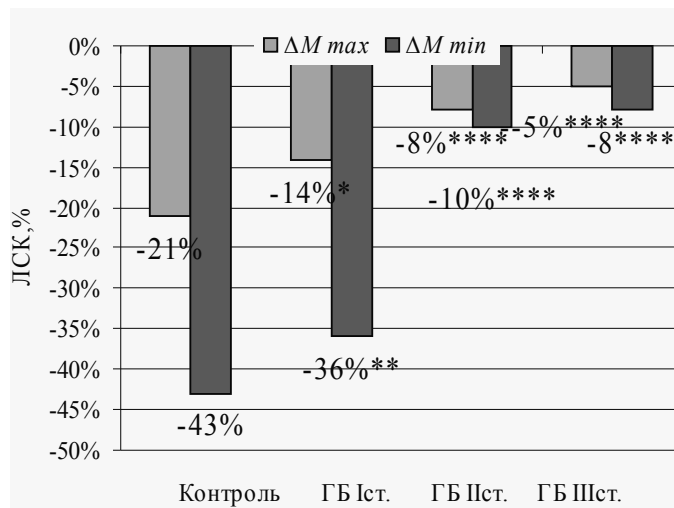


Рисунок 29 – Динамика M_{max} , M_{min} в ходе гипервентиляционной пробы

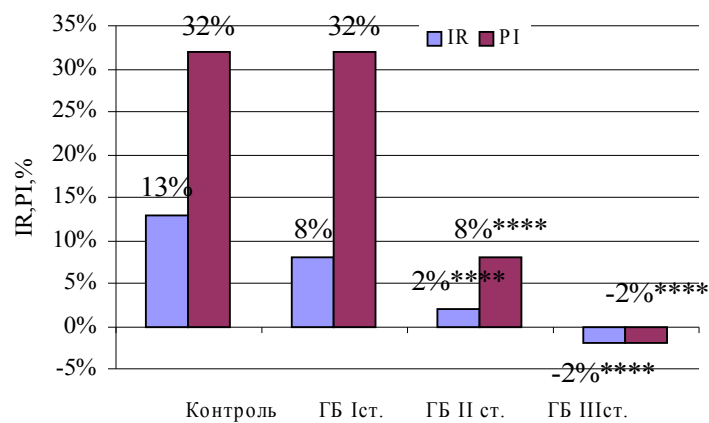


Рис. 5 Динамика IR, PI в ходе гипервентиляционной пробы

Рисунок 30 – Динамика IR, PI в ходе гипервентиляционной пробы

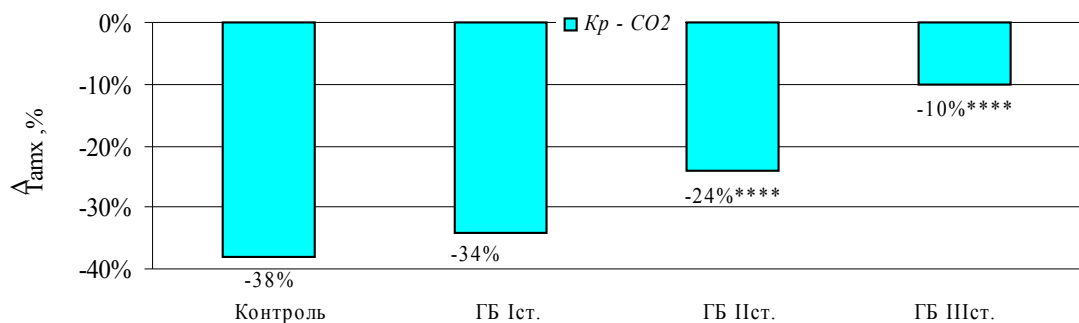


Рис. 6 $K_p - CO_2$ глазничной артерии

Контроль ГБ I ст. ГБ II ст. ГБ III ст.

Рисунок 31 – $K_p - CO_2$ глазничной артерии. Динамика $\Delta T_{амx}$,(%) в ходе гиперкапнической пробы

Вазоконстрикторный потенциал ($K_p - CO_2$) зависел от возраста ($r = 0,53, p < 0,01$); высоко коррелировал со всеми параметрами ремоделирования глазничных артерий: M_{min} ($r = -0,53, p < 0,01$), T_{amx} ($r = -0,47, p < 0,01$), IR ($r = 0,52, p < 0,01$), PI ($r = 0,42, p < 0,01$); от степени атеросклеротического изменения сонных артерий - КИМ ОСА ($r = 0,36, p < 0,02$); и обнаруживал зависимость от ИМ в анамнезе, сахарного диабета (рис.32).

Рис. 9 Зависимость $K_p - CO_2$ глазничной артерии у больных ГБ от стадии и сопутствующей патологии

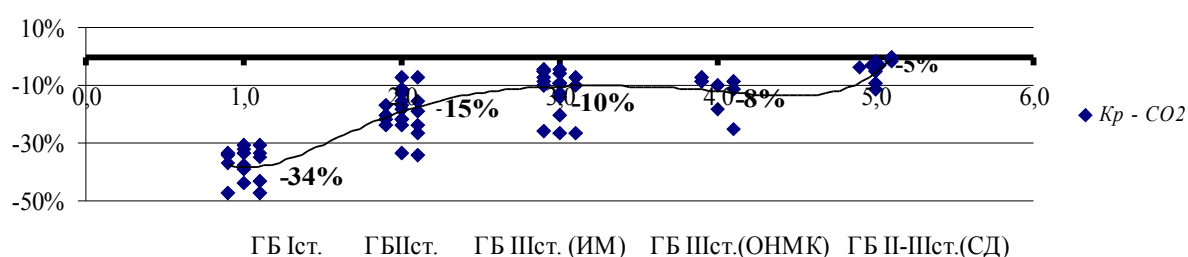


Рисунок 32 – Зависимость $K_p - CO_2$ глазничной артерии у больных ГБ от стадии и сопутствующей патологии

Наряду с приведенными выше показателями реактивности определялся ИЦВР (индекс цереброваскулярного резерва). Он оценивает сосудистую реактивность, суммируя результаты, полученные в пробе с гипер- и гипоканией. В группе контроля индекс реактивности составил $72,43 \pm 5,13\%$. Он коррелировал с возрастом, ($r = -0,56, p < 0,01$). В группе больных гипертонической болезнью ИЦВР глазничной артерии снижался в зависимости от стадии гипертонической болезни: ГБ I ст. $43,61 \pm 2,94\%$, ($p < 0,001$), ГБ II ст. $29,15 \pm 3,11\%$, ($p < 0,01$), ГБ III ст. $13,87 \pm 1,28\%$, ($p < 0,001$).

Следовательно, снижение ИЦВР в зависимости от стадии ГБ, демонстрирует снижение адаптационных реакций и степени компенсаторных возможностей гемодинамики сосудов мозга уже у больных ГБ I ст. Постепенно, в зависимости от стадии ГБ, снижается способность сосудов реагировать на изменяющиеся условия функционирования и оптимизировать кровоток соответственно этим условиям.

ИЦВР зависел от тех же параметров, что и $K_p + CO_2$, $K_p - CO_2$. Оценка показателей метаболического контура ауторегуляции показала, что у больных гипертонической

болезнью ИЦВР снижается уже на первой стадии заболевания за счет снижения вазодилаторного резерва, у больных ГБ II-III ст. в результате преимущественно снижения реактивности на гиперкапническую нагрузку ($Kp + CO_2$) и в меньшей степени на гипокапническую ($Kp - CO_2$). Вазодилаторный и вазоконстрикторный резерв зависят от степени ремоделирования артерий. Снижение вазодилаторного потенциала глазничной артерии связано с длительностью ГБ, наличием ОНМК и ТИА в анамнезе, отсутствием постоянного приема гипотензивных препаратов у больных ГБ от стадии и сопутствующей патологии

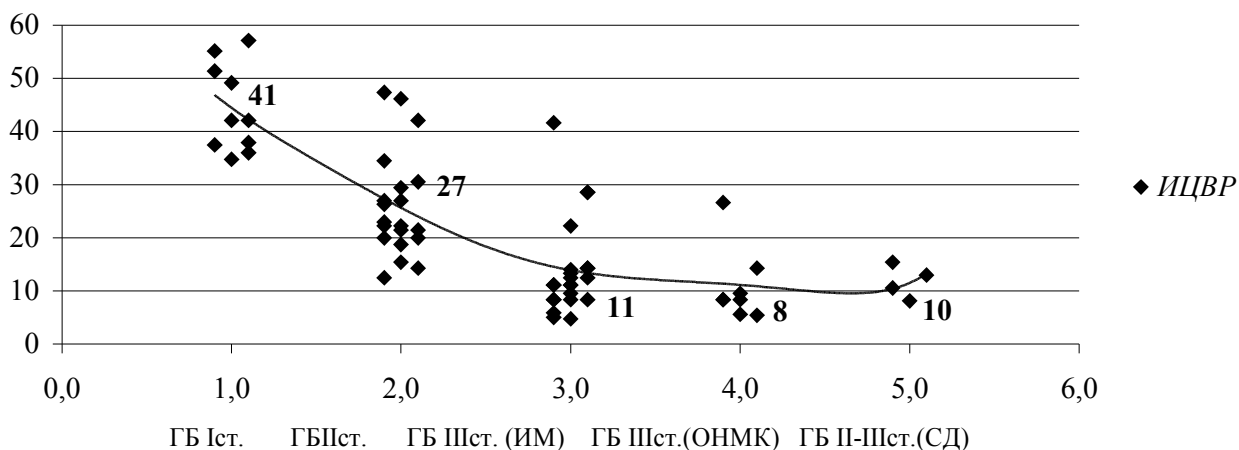


Рисунок 33 – Зависимость ИЦВР глазничной артерии у больных ГБ от стадии и сопутствующей патологии

Снижение дилатационного цереброваскулярного потенциала отражает неспособность к адекватному расширению сосудов при возможном изменении перфузионного давления, так как механизм дополнительного расширения сосудов мозга имеет ведущее значение для обеспечения стабилизации мозгового кровотока (Gueyffier F., Voissel J.P., 1997). Дисфункция эндотелия усугубляется, эндотелий - зависимая вазодилатация прогрессивно снижается по мере утяжеления гипертонической болезни и по мере прогрессирования структурных изменений артерий до практически полного отсутствия или патологической вазоконстрикции у больных ГБ III стадии, что вызывает высокий риск развития цереброваскулярных осложнений. Основными факторами, определяющими снижение ЭЗВД, являются возраст больных, длительность АГ, степень ремоделирования мозговых артерий, перенесенное ОНМК в анамнезе, отсутствие постоянного приема гипотензивных препаратов.

При измерении реакций сосудистого тонуса, необходимо проводить контрольные пробы с т.н. эндотелий-независимыми вазодилаторами, к которым относятся экзогенные нитраты (нитроглицерин, нитросорбид, нитропруссид натрия), которые способны

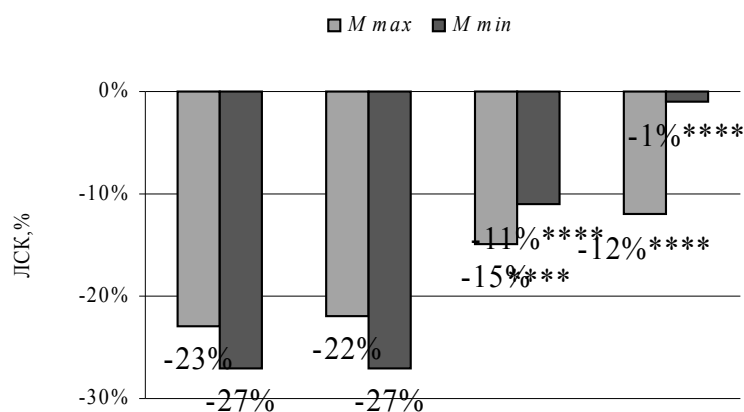
высвободить из своей молекулы активное вещество – оксид азота, являющийся естественным эндотелиальным релаксирующим фактором, что, в конечном счете, приводит к расслаблению гладкомышечных клеток. В большей степени расширяются крупные и средние артерии и вены, артериолы и прекапиллярные сфинктеры расширяются в меньшей степени. Действуя непосредственно на гладкие мышцы сосудов, они во всех случаях вызывают расширение артерий, что позволяет использовать этот тест с целью оценки максимально возможной дилатации как эталонной.

Нитроглицериновый тест используется для оценки функционирования миогенного механизма регуляции мозгового кровотока. Нами впервые проанализировано влияние нитроглицерина на гемодинамику глазничной артерии с целью исследования эндотелий-независимого дилатационного потенциала.

Нитроглицериновый тест был проведен у той же контрольной группы и группы больных гипертонической болезнью в зависимости от стадии. После получения исходных данных: M_{max} , M_{min} , $T_{амх}$, IR , PI , пациент принимал нитроглицерин в дозе 0,25 мг сублингвально, через 3 - 5 мин. оценивалась динамика этих показателей, и рассчитывался индекс реактивности - ЭНВД.

В группе контроля в ходе нитроглицеринового теста наблюдалось снижение скоростей кровотока: M_{max} на 19 % ($p < 0,02$), M_{min} на 23 % ($p < 0,05$), (рис.34), $T_{амх}$ (ЭНВД) на 20%, ($p < 0,001$), (рис.35). IR и PI в ходе нитроглицериновой пробы достоверно не изменялись в группе контроля и больных ГБ.

Разнонаправленную динамику показателей УЗДГ: снижение скоростей кровотока при неизменных индексах пульсации и периферического сопротивления (IR, PI), в отличие от холодной пробы, можно объяснить системным действием нитроглицерина, механизм которого заключается в расширении в первую очередь венозного русла, что приводит к депонированию крови в венах и снижению преднагрузки на сердце и уменьшению сердечного выброса, с уменьшением ОПСС. В большей степени расширяются крупные и средние артерии и вены (в том числе и крупные и средние сосуды мозга), и очевидно, артерия в зоне локации В результате, при расширении глазничной артерии под действием нитроглицерина, скорость кровотока падает, но объем его сохраняется неизменным.

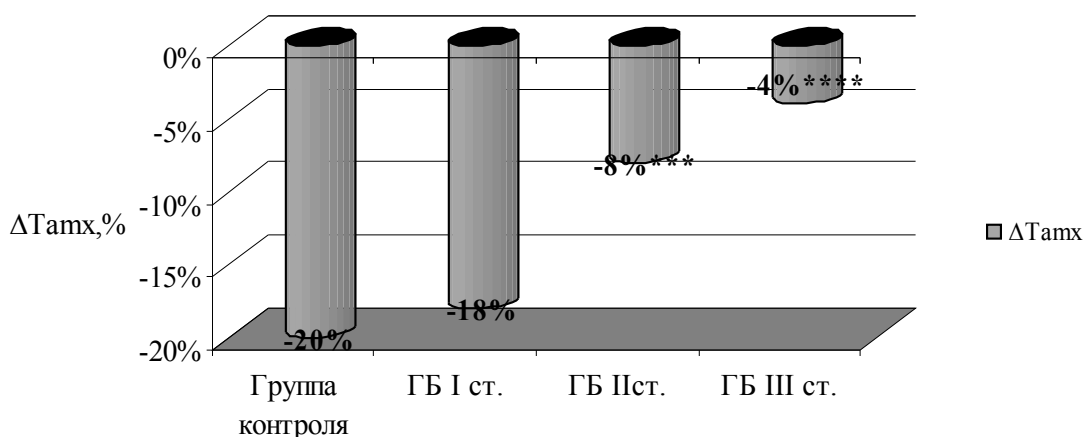


Группа контроля ГБ I ст. ГБ II ст. ГБ III ст.

Достоверность: отличие от здоровых - p< *0,05 ** 0,02 ***0,01 ****0,001

Рисунок 34 – Динамика ЛСК в ходе нитроглицериновой пробы

В группе больных ГБ I ст. наблюдалась та же динамика линейных и средней скорости потока, что и в контрольной группе (рис.35).



Достоверность: отличие от группы контроля - p< *0,05 ** 0,02 ***0,01 ****0,001

Рисунок 35 – ЭНВД глазничной артерии. Динамика ΔTamx, (%) в ходе нитроглицеринового теста

В группе больных ГБ II и ГБ III стадии не наблюдалось достоверного снижения $M_{max, \text{нигр.}}$ и $M_{min, \text{нигр.}}$. Изменение средней скорости потока было существенно меньше, чем в контроле и составила - 8 % ($p < 0,01$), - 4%, ($p < 0,001$) соответственно (рис. 35). Таким образом, у больных ГБ III стадии прием нитроглицерина фактически не влияет на скоростные параметры кровотока глазничной артерии. ЭНВД коррелировала с возрастом ($r = -0,40, p < 0,01$), со степенью ремоделирования артерий: IR, ($r = -0,41, p < 0,01$) PI, ($r = -0,30, p < 0,02$); с уровнем холестерина ($r = -0,36, p < 0,02$), со степенью ремоделирования сонных артерий КИМ ОСА ($r = -0,35, p < 0,02$), (рис.36).

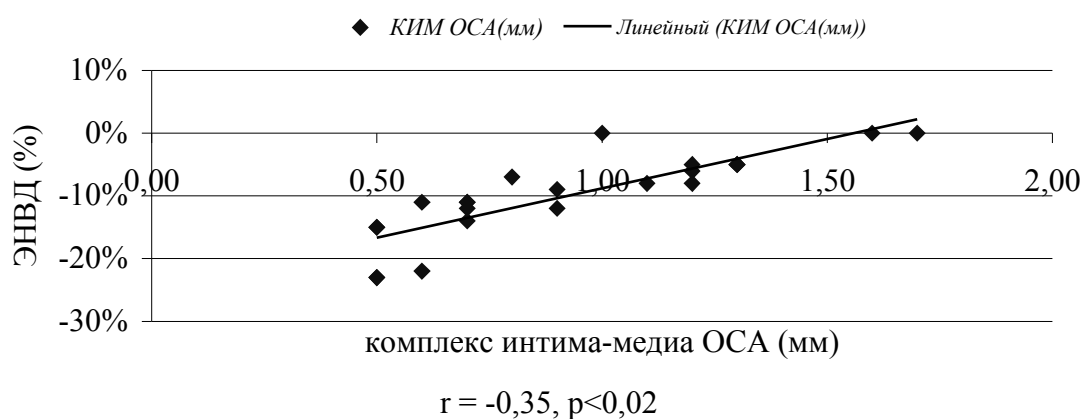


Рисунок 36 – Корреляционная зависимость ЭНВД от КИМ ОСА у больных ГБ (n=32)

По мере усугубления процессов ремоделирования и вазоконстрикторных процессов артерий мозга у больных ГБ снижается эндотелий-зависимый потенциал, а затем, позже – во второй стадии болезни уменьшается и эндотелий-независимый дилатационный ответ, вплоть до практически полного отсутствия или парадоксальной реакции у больных ГБ III стадии, что увеличивает риск дестабилизации мозгового кровотока из-за неспособности к адекватному расширению сосудов при возможном изменении перфузионного давления.

3.3 Цереброваскулярная и системная сосудистая дисфункция. Когнитивные нарушения у больных с гипертонической болезнью

Исследованию реактивности мозговых артерий сопутствовало изучение степени когнитивных нарушений, и у 102 больных ГБ, нами параллельно проводилась оценка жесткости периферических артерий и функции эндотелия методом фотоплетизмографии.

В ходе проводимого исследования было выявлено, что параметры ФПГ в основных группах существенно отличались от группы контроля: ИЖ достоверно был выше у больных ГБ и прогрессивно увеличивался в зависимости от тяжести заболевания (табл. 18). Различия по этому параметру между группами ГБ I, ГБ II, ГБ III ст были достоверны.

В тесте с ишемией верхней конечности с фотоплетизмографическим контролем, на 3-ей минуте реактивной гиперемии в основных группах изменений параметров Т, ИО достоверно не произошло, Напротив, в группе контроля ИО уменьшился на $20,19 \pm 1,02\%$ а время задержки отраженной волны Т увеличилось на $24,69 \pm 1,10\%$. В результате получены высоко достоверные различия в сравнении с контролем. Например, в группе ГБ1 параметр $\Delta ИО(\%)$ был в 3 раза меньше, чем в контрольной группе, а в группе ГБ2 это

отличие было шестикратным. В группе ГБЗ какой-либо значимой динамики ИО, а значит, и вазодилатации не выявлено.

Таблица 18

	ИЖ (м\с)	$\Delta T(\%)$	$\Delta ИО(\%)$
Здоровые(n=20)	9,12±0,11	24,69±1,10	20,19±1,02
ГБ1 ст. (n=20)	11,59±0,22****	8,69±1,49****	6,98±0,84****
ГБ2ст. (n=31)	13,29±0,18**** □□□□	3,86±0,28**** □□□	3,23±0,29**** □□□□
ГБЗ ст. (n=47)	14,12±0,16**** □□□□ ΔΔ	3,24±0,13**** □□□□ Δ	-1,25±0,17**** □□□□ ΔΔΔΔ

Достоверность: отличие от здоровых- *0,05 ** 0,02 ***0,01 ****0,001; от ГБ 1 ст.- □0,05, □□ 0,02, □□□ 0,01, □□□□0,001; от ГБ 2 ст.- Δ0,05, ΔΔ 0,02, ΔΔΔ0,01, ΔΔΔΔ0,001.

Динамика параметра времени задержки отраженной волны T повторяет динамику ИО (табл. 18). Следует обратить внимание, на то, что степень отличия пациентов с ГБ 1 ст. от группы контроля по параметрам T и ИО была значительно большей, чем между группами больных. Это указывает на раннее снижение вазорегулирующей функции эндотелия в течении гипертонической болезни.



**** p < 0,001

Рисунок 37 – Динамика параметров ФПГ в ходе ишемической пробы в обследованных группах

Нами установлены существенные корреляции параметра жесткости и реактивности артерий: ИЖ коррелировал с возрастом ($r = 0,35, p < 0,001$), с длительностью ГБ ($r = 0,32, p < 0,01$), с IR ($r = 0,37, p < 0,001$), PI ($r = 0,56, p < 0,001$), Тамх ($r = -0,61, p < 0,001$). ΔT коррелировал с возрастом ($r = -0,38, p < 0,001$), с длительностью ГБ ($r = 0,33, p < 0,01$), с

вазодилаторными индексами ($r = 0,33$, $p < 0,01$), с гипервентиляционным индексом ($r = -0,23$, $p < 0,05$), с ИЦВР ($r = 0,53$, $p < 0,001$). ПФЭ [Δ ИО, %] коррелировал с возрастом ($r = -0,49$, $p < 0,01$); со степенью ремоделирования глазничных артерий: Тамх ($r = 0,50$, $p < 0,01$), IR ($r = -0,53$, $p < 0,01$), PI ($r = -0,45$, $p < 0,01$), с КИМ ОСА ($r = -0,45$, $p < 0,01$), вазодилаторными индексами глазничных артерий: ЭЗВД ($r = -0,41$, $p < 0,01$) (рис. 38.), ЭНВД ($r = 0,38$, $p < 0,02$), ИЖ ($r = -0,56$, $p < 0,01$), Кр - CO₂ ($r = 0,57$, $p < 0,01$), Кр + CO₂ ($r = 0,42$, $p < 0,01$), ИЦВР ($r = 0,58$, $p < 0,01$).

Таким образом, снижение вазодилаторной функции эндотелия, по данным проб, в основе которых лежит реактивная гиперемия, при гипертонической болезни развивается параллельно в периферических артериях и артериях мозга уже в начальных стадиях гипертонической болезни, и ухудшается в зависимости от тяжести заболевания. Следовательно, эндотелиальная дисфункция носит системный характер и простое определение ПФЭ (Δ ИО) позволяет судить о цереброваскулярной реактивности и проводить стратификацию риска без применения дорогостоящих ультразвуковых сканеров. Основными факторами, снижающими вазодилаторную функцию эндотелия являются: степень ремоделирования артерий, атеросклероз, ИБС, перенесенный инфаркт миокарда.

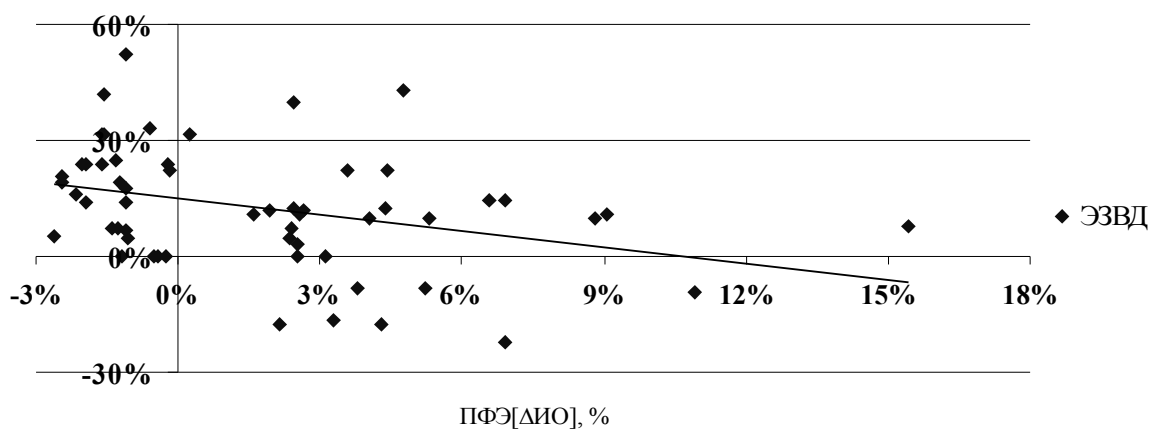


Рисунок 38 – Зависимость ЭЗВД мозговых артерий от ПФЭ периферических артерий в общей группе больных ГБ

Следующим этапом исследования была оценка степени нарушения когнитивных функций у больных ГБ в сравнении с группой контроля. Исследование было проведено с помощью выполнения теста «Краткой шкалы оценки мыслительного статуса» MMSE (Mini-Mental State Examination). Данная методика позволяет диагностировать когнитивные расстройства в подавляющем большинстве случаев. Данная шкала предполагает результат от 0 до 30 баллов, соответствующий степени когнитивных расстройств. Чем

больше балл, тем лучше когнитивные функции. По данным результатов оценки психологического статуса выделяют следующие значения:

28 – 30 баллов – нет нарушений когнитивных функций

24 – 27 баллов – преддементные когнитивные нарушения

20 – 23 балла – деменция легкой степени выраженности

11 – 19 баллов – деменция умеренной степени выраженности

0 – 10 баллов – тяжелая деменция

В группе здоровых когнитивные баллы составили $29,00 \pm 0,57$, что свидетельствует об отсутствии нарушения когнитивных функций. Результаты нейропсихологического тестирования представлены в таблице 19.

Таблица 19

Шкала оценки мыслительного статуса MMSE (M±m)

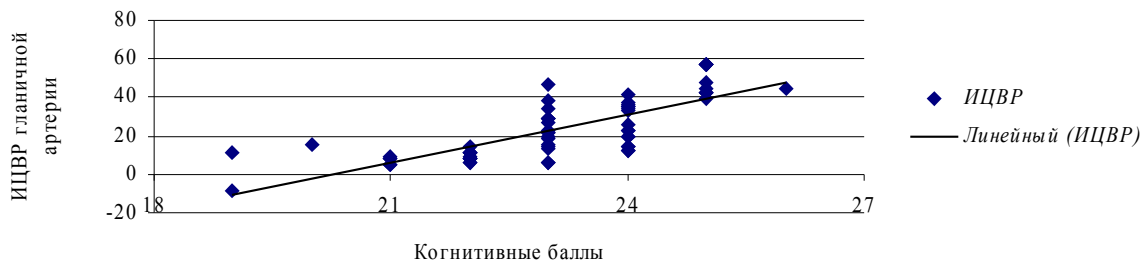
	Группа контроля (n=20)	ГБ I ст. (n=21)	ГБ II ст. (n=32)	ГБ III ст. (n=49)
Когнитивные баллы	$29,00 \pm 0,57$	$24,63 \pm 0,26^{****}$	$23,24 \pm 0,25^{****}$	$22,21 \pm 0,26^{****}$

**** $p < 0,001$

В группе больных с ГБ I ст. когнитивные баллы были достоверно ниже группы контроля $24,63 \pm 0,26$, и свидетельствовали о легких когнитивных нарушениях. В группе больных ГБ II ст. увеличивался когнитивный дефицит по сравнению с группой больных ГБ I ст. и составил $23,24 \pm 0,25$ ($p < 0,001$), что свидетельствует о наличии преддементных когнитивных нарушениях в данной группе больных. В группе больных ГБ III ст. когнитивный дефицит увеличился по сравнению с группой больных ГБ II ст. и составил $22,21 \pm 0,26$ ($p < 0,01$), что соответствует деменции легкой степени выраженности. Выявлена корреляционная зависимость балльной оценки когнитивных функций от возраста ($r = -0,48$, $p < 0,01$); от длительности гипертонической болезни ($r = -0,40$, $p < 0,01$); степени ремоделирования мозговых и периферических артерий: Тамх ($r = 0,50$, $p < 0,01$), IR ($r = -0,53$, $p < 0,01$), PI ($r = -0,45$, $p < 0,01$); от ИЖ ($r = -0,63$, $p < 0,01$).

Когнитивные функции зависели от степени нарушения реактивности мозговых и периферических артерий: ЭЗВД ($r = 0,55$, $p < 0,01$), ИЖ ($r = -0,55$, $p < 0,01$), ПФЭ ($r = 0,50$, $p < 0,01$); Кр + CO₂ ($r = -0,45$, $p < 0,01$), Кр - CO₂ ($r = -0,62$, $p < 0,01$), ИЦВР ($r = -0,63$, $p < 0,01$), (рис. 38). Когнитивный дефицит увеличивался в зависимости от факторов риска: ОНМК ($r = -0,35$, $p < 0,01$), СД ($r = -0,45$, $p < 0,01$), ИМ ($r = -0,43$, $p < 0,01$).

Рис. 8 Зависимость когнитивных баллов от ИЦВР у больных гипертонической болезнью



$$r = -0,63, p < 0,01$$

Рисунок 38 – Зависимость когнитивных баллов от ИЦВР у больных гипертонической болезнью

Полученные данные подтверждают связь когнитивного дефицита у больных гипертонической болезнью как с ремоделированием мозговых и периферических артерий, так и нарушением их реактивности. Снижение когнитивных функций возможно уже на I ст. гипертонической болезни и происходит дальнейшее снижение их соответственно тяжести заболевания.

Таким образом, нами продемонстрировано одновременное снижение сосудодвигательной функции эндотелия периферических и интракраниальных артерий в зависимости от тяжести и длительности гипертонической болезни. ИЖ периферических артерий высоко коррелирует с фоновыми параметрами УЗДГ (IR, PI, Tamx), которые также отражают изменение тонуса и упруго-эластических свойств артерий мозга. В этих условиях сосудистая патология головного мозга становится фактором развития деменции. Когнитивный дефицит нарастает по мере прогрессирования ГБ, и опосредован уменьшением вазодилатационного, а затем и вазоконстрикторного потенциала церебральных артерий, особенно на фоне их структурных изменений.

3.4 Сравнительная эффективность нолипрела и эналаприла в коррекции ремоделирования мозговых и периферических артерий

Следующим этапом нашего исследования было сравнение влияния нолипрела и эналаприла на функциональное состояние мозгового кровообращения и реактивность периферических артерий у больных гипертонической болезнью. Это исследование представляло интерес, поскольку компонентам нолипрела (периндоприлу и индапамиду) свойственны вазопротективные качества. Выяснить, в какой степени они могут

реализоваться через влияние на реактивность периферических и мозговых артерий было целью этой работы. 32 пациента с ГБ II-III ст., были разделены на 2 группы сопоставимые по полу, возрасту ($56,64 \pm 2,24$ и $56,00 \pm 2,00$ лет), ИМТ ($27,62 \pm 1,37$ и $29,54 \pm 1,14$ кг/м² соответственно).

Больные до исследования не получали постоянную гипотензивную терапию. Первая группа состояла из 15 человек, 7 - с ГБ II ст., 8 - с ГБ III ст. Вторая группа состояла из 17 человек: 8 - с ГБ II ст., 9 пациентов с ГБ III ст. Обеим группам проводилось фоновое исследование глазничной артерии методом УЗДГ с последующим применением функциональных проб: холодовой, гиперкапнической, гипервентиляционной, с расчетом индексов реактивности. Исследование реактивности периферических артерий проводилось методом ФПГ с ишемической пробой. Динамику указанных параметров исследовали после 12 недель приема гипотензивных препаратов: 1 группа принимала эналаприл в дозе 40 мг в сутки, 2 группа - нолипрел форте (4 мг периндоприла и 1,25 мг индапамида) 2 таблетки в сутки.

Первая и вторая группа больных ГБ II-III ст. были сопоставимы по уровню АД, исходным параметрам ФПГ и параметрам ФПГ в ходе ишемической пробы (табл.20). В первой группе после 12 недель приема эналаприла (40 мг в сутки) у 13 пациентов из 15 удалось достигнуть целевого уровня АД (ниже 140/90 мм рт.ст.). ИЖ достоверно не изменился. Время отражения (Т) увеличилось, по сравнению с исходным, с $130,85 \pm 3,27$ до $139,32 \pm 1,36$ ($p < 0,05$). В ходе ишемической пробы достоверно увеличился ПФЭ [ΔИО],% с $1,23 \pm 0,67$ до $3,89 \pm 0,53$ ($p < 0,01$). ΔТ,% достоверно не изменился. Исходные данные и параметры ФПГ представлены в таблице 20.

Таблица 20

Параметры АД и ФПГ в группах больных гипертонической болезнью II-III ст. на фоне лечения нолипрелом и эналаприлом (M±m)

Параметр	Группа 1		Группа 2	
	До лечения Эналаприлом (n=15)	После лечения Эналаприлом (n=15)	До лечения нолипрелом (n=17)	После лечения нолипрелом (n=17)
САД, мм рт. ст	143,25±3,75	123,01±1,11	144,07±2,28	124,12±1,08
ДАД, мм рт. ст	84,29±2,02	73,04±1,49	85,00±2,23	72,23±1,35
ПАД, мм рт. ст	53,06 ± 3,44	50,03 ± 2,28	58,97 ± 3,34	49,89 ± 2,46
АДср, мм рт. ст	105,64 ± 1,58	90,38 ± 1,12	107,65 ± 1,89	89,25 ± 1,08
ИЖ, м/с	13,50±0,32	12,93±0,12	13,66±0,34	12,55±0,39*
ИО,%	74,21±1,82	68,74±3,97	74,67±4,18	67,48±2,16
ПФЭ [ΔИО],%	1,23±0,67	3,89±0,53***	1,37±0,72	5,33±0,78****

Достоверность в сравнении с исходным параметром в группе: * $p < 0,05$, *** $p < 0,01$

Во второй группе больных ГБ после 12 недель приема нолипрела форте (2 таблетки в сутки) у 15 пациентов из 17 удалось достигнуть целевого уровня АД (ниже 140/90 мм

рт.ст.). ИЖ достоверно снизился с $13,66 \pm 0,34$ до $12,55 \pm 0,39$ ($p < 0,05$). Время отражения (Т) увеличилось, по сравнению с исходным, с $129,45 \pm 3,83$ до $142,67 \pm 1,63$ ($p < 0,02$). В ходе ишемической пробы увеличился ПФЭ [ΔИО],% $1,37 \pm 0,72$ до $5,33 \pm 0,78$ ($p < 0,001$).

Таким образом, препараты нолипрел форте и эналаприл оказывали сопоставимое антигипертензивное действие, равнозначно снижая систолическое, диастолическое и пульсовое давление, способствовали улучшению эндотелий-зависимой дилатации и податливости артерий. Нолипрел форте достоверно снижал ИЖ, оказывал ангиопротективное действие.

Следующим этапом исследования было изучение фоновых параметров УЗДГ глазничных артерий и их реактивности в ходе функциональных проб: холодной, гиперкапнической, гипервентиляционной, с расчетом индексов реактивности. Исследование выполнялось до приема гипотензивных препаратов и через 12 недель после лечения.

В группе эналаприла наблюдалось достоверное исходное увеличение средней скорости кровотока T_{max} с $0,18 \pm 0,01$ см/с до $0,20 \pm 0,01$ см/с ($p < 0,05$), снижение периферического сопротивления, IR снизился с $0,75 \pm 0,02$ до $0,71 \pm 0,01$ ($p < 0,05$). В ходе холодной пробы ЭЗВД глазничной артерии увеличилась с $15 \pm 2\%$ до $21 \pm 1\%$ ($p < 0,02$), в ходе гиперкапнической пробы $Kp + CO_2$ увеличилась с $13 \pm 3\%$ до $19 \pm 2\%$ ($p < 0,05$), $Kp - CO_2$ увеличилась с $17 \pm 1\%$ до $21 \pm 1\%$ ($p < 0,05$) ИЦВР увеличился с $19,50 \pm 3,05$ до $33,32 \pm 3,61$ ($p < 0,01$).

Таблица 21

Функциональное состояние мозгового кровообращения в группе контроля и группе больных гипертонической болезнью II-III ст. на фоне лечения нолипрелом и эналаприлом ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1		Группа 2	
	До лечения Эналаприлом (n=15)	После лечения Эналаприлом (n=15)	До лечения нолипрелом (n=17)	После лечения нолипрелом (n=17)
M max, м/с	$0,38 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,02$	$0,36 \pm 0,02$	$0,42 \pm 0,02^*$
M min, м/с	$0,10 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,01^*$
T_{max} , м/с	$0,18 \pm 0,01$	$0,21 \pm 0,01^*$	$0,18 \pm 0,01$	$0,22 \pm 0,01^*$
IR	$0,75 \pm 0,02$	$0,71 \pm 0,01^*$	$0,76 \pm 0,02$	$0,70 \pm 0,02^*$
PI	$1,60 \pm 0,15$	$1,49 \pm 0,09$	$1,65 \pm 0,12$	$1,42 \pm 0,08$
ЭЗВД,%	15 ± 2	$21 \pm 1^{**}$	14 ± 2	$26 \pm 2^{**}$
$Kp + CO_2$,%	13 ± 3	$19 \pm 2^*$	14 ± 2	$24 \pm 2^{**}$
$Kp - CO_2$,%	17 ± 1	$21 \pm 1^*$	16 ± 1	$22 \pm 1^*$
ИЦВР,%	$19,50 \pm 3,05$	$33,32 \pm 3,61^{***}$	$18,45 \pm 2,81$	$45,49 \pm 3,28^{***}$

Достоверность в сравнении с исходным параметром в группе: * $p < 0,05$, *** $p < 0,01$

В группе нолипрела наблюдалось достоверное исходное увеличение ЛСК: M_{max} с $0,36 \pm 0,02$ м/с до $0,42 \pm 0,02$ м/с ($p < 0,05$), M_{min} с $0,09 \pm 0,01$ м/с до $0,12 \pm 0,01$ м/с ($p < 0,05$), T_{max} с $0,18 \pm 0,01$ м/с до $0,22 \pm 0,01$ м/с ($p < 0,05$). Региональное сопротивление (IR) снизилось с $0,76 \pm 0,02$ до $0,70 \pm 0,02$ ($p < 0,05$). Вазодилататорные индексы увеличились в большей степени по сравнению с первой группой: ЭЗВД увеличилась с $14 \pm 2\%$ до $26 \pm 1\%$ ($p < 0,05$), в ходе гиперкапнической пробы $Kp + CO_2$ увеличился $14 \pm 2\%$ до $24 \pm 2\%$ ($p < 0,05$). $Kp - CO_2$ увеличился с $16 \pm 1\%$ до $22 \pm 1\%$ ($p < 0,05$) ИЦВР увеличился в большей степени по сравнению с группой 1 с $18,45 \pm 2,81$ до $45,49 \pm 3,28$ ($p < 0,02$).

Таким образом, оба препарата оказывают положительное влияние на мозговой кровоток, что проявляется расширением диапазона цереброваскулярной реактивности, при этом увеличение резерва вазодилатации происходит в большей степени, чем вазоконстрикции. Улучшение фоновых показателей УЗДГ может быть связано как с уменьшением АД в ходе терапии, так и с уменьшением регионального сопротивления бассейна глазничной артерии.

Результаты мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования "Progress", опубликованные в 2001 показали что комбинированная терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (периндоприл) и диуретиком (индапамид) снижает риск развития повторного мозгового инсульта на 28%. Вместе с тем крайне важны другие факты, полученные в данном исследовании и опубликованные в 2003 году (PROGRESS Collaboratory Group, 2003). Отмечено снижение вероятности развития нарушений когнитивных функций и деменции при монотерапии престариумом или при комбинированной терапии, причем эффект не зависел от исходного наличия или отсутствия АГ. Вазопротективные эффекты нолипрела, сопровождающиеся положительной динамикой реактивности как периферических, так и церебральных артерий, создают предпосылку сохранению кровотока в белом веществе головного мозга, которое наиболее подвержено редификации сосудистой сети. Клиническое значение этого процесса состоит в развитии лейкоареоза- морфологической основы когнитивных нарушений. Гипертензивная энцефалопатия- вариант дисциркуляторной энцефалопатии, тяжелое прогрессирующее заболевание, формирующее разнообразные неврологические синдромы, угрожающее развитием инсультов и приводящее к сосудистой деменции. Своевременно начатое лечение препаратами, обладающими дополнительными вазопротективными эффектами (препараты группы ИАПФ, сартаны, блокаторы ренина) может на долгие годы сохранить профессиональную, социальную и бытовую адаптацию больного, улучшает прогноз в отношении продолжительности жизни больного. Наше исследование показывает, что определение

цереброваскулярной реактивности и эндотелий-зависимой дилатации периферических артерий целесообразны для оптимизации вазопротективной терапии и стратификации риска больных с артериальной гипертензией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К ГЛАВЕ 3

1. Агафонов А.В., Некрутенко Л.А., Лыкова Д.А. Влияние арифона на структуру и функцию артерий у пожилых больных артериальной гипертензией. Материалы Российского национального конгресса кардиологов. СПб., 2002.
2. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. *Consilium medicum. Сердечная недостаточность.* 2001; 3 (2).
3. Акимов Г. А. Начальные проявления сосудистых заболеваний головного мозга. М., 1983.
4. Амелина О.А., Вологодина И.В., Козлова Е.С. Особенности мозгового кровотока у больных пожилого возраста с сердечной недостаточностью по данным транскраниальной доплерографии. Сборник тезисов и докладов «АНГИДОП-2005». 2005; 27-28.
5. Балахонова Т.В., Соболева Г.Н., Атьков О.Ю., Карпов Ю.А. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий как метод оценки состояния эндотелий-зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология.* 1998. 38;3: 37.
6. Бархатов Д.Ю. Джигладзе д.Н., Никитин Ю. М. Функциональная оценка церебральной гемодинамики методом транскраниальной доплерографии с использованием нитроглицеринового теста при закупорке внутренней сонной артерии. *Журнал неврологии и психиатрии.* 1998; 1: 31-32.
7. Богданов А.Н., Бажухин Д.В. Классификация и диагностика изменений церебральной гемодинамики при сосудистых заболеваниях головного мозга. г.Сургут, 2004г.
8. Бойко А.Н., Сидоренко Т.В, Кабанов А.А. Хроническая ишемия мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). М. 2005.
9. Булашова О.В., Фалина Т.Г., Костромова Н.А. Состояние церебрального кровотока у больных хронической сердечной недостаточностью с различным типом дисфункции миокарда левого желудочка. *Казанский медицинский журнал.* 2002; 4: 265-268.
10. Булашова О.В., Костромова Н.А., Матвеева Т.В., Ослопов В.Н., Фалина Т.Г. Особенности церебрального кровотока у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. г.Казань.2004г.
11. Верещагин Н.В., Борисенко В.В., Власенко А.Г. Мозговое кровообращение. Современные методы исследования в клинической неврологии. М 1993.
12. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. *Медицина;*1997.
13. Виберс Д.О., Фейгин В.Л., Браун Р.Д. Руководство по цереброваскулярным заболеваниям. Пер. с англ. М., 1999, 672 стр.
14. Власова С.П. Передаточная функция артерий у больных гипертонической болезнью //Материалы Всероссийской конференции “Молодые ученые – медицине. Аспирантские чтения – 2003”. –Самара, 2002. –С.77-78.

15. Волкова И.И., Головина О.В., Бравве И.Ю. Лукша Е.Б. Особенности ауторегуляции мозгового кровотока у больных ИБС и гипертонической болезнью. г.Новосибирск НОКД. 2005.
16. Волкова И.И., Тюрина О.В., Лукша Е.Б. Показатели состояния центральной гемодинамики у пациентов с артериальной гипертензией. Сборник тезисов и докладов «АНГИДОП-2005». 2005; 43-45.
17. Воробьев С.В. Мишина Е.В., Неласов Н.Ю., Мкрытычан Ю.И., Пармон С.П., Морозова А.В., Ерошенко О.Л. Ультразвуковая диагностика вазодилатирующей способности эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа. Сборник тезисов и докладов «АНГИДОП-2005». 2005; 46-47.
18. Галеева З.М., Галявич А.С. Влияние фиксированной низкодозовой комбинации гипотензивных препаратов на клинико-биохимические характеристики больных артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2003; 9 (6): 221-4.
19. Гапон Л.И., Веселина Г.Н., Колесникова С.Н., Прилепова А.А. Оценка влияния атенолола и нифедипина ретард на функциональное состояние мозгового кровообращения у больных артериальной гипертензией в зависимости от факторов риска. Consilium-medicum. 2003. 9;5.
20. Гельцер Б.И., Савченко С.В., Котельников В.Н., Плотникова И.В. Комплексная оценка вазомоторной функции сосудистого эндотелия у больных с артериальной гипертензией. Кардиология. 2004;4:24-25.
21. Гераскина Л.А., Суслина З.А., Фонякин А.В. Реактивность сосудов головного мозга у больных Дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертензии и риск развития гипоперфузии мозга. Терапевтический архив.2001;2:43-48.
22. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты. Кардиология. 2001; 2: 50-55.
23. Гуревич М.И., Берштейн С.А., Соловьев А.И. Современные представления о базальном тоне сосудов. Кардиология. 1988; 28: 123-7.
24. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.:Болезни нервной системы. Руководство для врачей.М.: Медицина 2003: 231-302.
25. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция М. 2002:7-47.
26. Дворецкий Д.П. Механогенная регуляция тонуса и реактивности кровеносных сосудов. Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. 1999; 85: 1267-77.
27. Денисова Г.А., Ощепкова Е.В., Балахонова Т.В. и др. Состояние кровотока в патологически измененных магистральных артериях головы у больных гипертонической болезнью. Тер. арх. 2000; 2: 49-52.
28. Джурич Д., Стефанович Е., Тасич Н. Применение тестов реактивности плечевой артерии при оценке дисфункции эндотелия в процессе старения. Кардиология 2000; 11: 24-7.
29. Жариков Г.А. Синдром мягкой деменции в пожилом и старческом возрасте.Журнал неврологии и психиатрии..1998. 1:22-26.
30. Задионченко В.С., Адашев Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. Рус. мед. журн. 2002; 2.
31. Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А., Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение Кардиология. 1998;9:68-80.

32. Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. Баринов В.Г., Цимбалова Т.Е., Носенко Е.М., Седов В.П., Сидоренко Б.А. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2000. 6:14-17.
33. Зотова И.В., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза. Кардиология. 2002; 4: 58-67.
34. Евстигнеев В.В., Юршевич Е.А., Бузуева О.А. Сравнительная ТКДГ-характеристика больных с дисциркуляторной энцефалопатией и перенесенным ишемическим инсультом. Современные диагностические технологии в медицине: Материалы республиканской конференции, Минск, 7-8 дек. 2000:66-67.
35. Евстигнеев В.В., Юршевич Е.А., Бузуева О.А. Дисциркуляторная энцефалопатия. Медицина. 2001;1:26-29.
36. Евстигнеев В.В., Юршевич Е.А. Дисциркуляторная энцефалопатия (нейропсихологические, доплерографические и нейровизуализационные характеристики). Здоровоохранение. 2002; 4:8-13.
37. Евстигнеев В.В., Юршевич Е.А. Транскраниальная доплерография в диагностике дисциркуляторной энцефалопатии. Новости лучевой диагностики. 2004;1.
38. Емильянчик Е.Ю., Таранушенко Т.Е., Кириллова Е.П., Анциферова Л.Н. Этиология, механизмы развития и основные клинические синдромы артериальной гипертензии. г. Красноярск. 2005.
39. Иванова А.Ю., Гоголева Е.А., Силина Ю.Б., Иванова Н.Е., Панунцев В.С., Комков Д.Ю., Панунцев Г.К., Курьянов П.С. Взаимосвязь между эндотелий-зависимыми и эндотелий-независимыми сосудистыми пробами у больных с ишемическими поражениями головного мозга. Сборник тезисов и докладов «АНГИДОП-2005». 2005; 76-78.
40. Иванов Ю.С., Семин Г.Ф. Цереброваскулярная реактивность в патогенезе ишемических поражений головного мозга у больных разного возраста. Журнал неврологии и психиатрии. 1996;5:19-22.
41. Инюшкин С.Н., Белкин А.А., Зислин Б.Д. Новые подходы к мониторингу мозгового кровообращения в интенсивной терапии церебральной недостаточности. высокие электронные технологии. г. Екатеринбург. 2002.
42. Кадыков А.С. Шахпаронова Н.В. Хронические прогрессирующие сосудистые заболевания головного мозга и деменция. Consilium medicum.2002.4;2.
43. Казаков Я.Е., Андреев А.Н., Мякотных В.С. Функциональное состояние мозгового кровообращения у больных ишемической болезнью сердца в старших возрастных группах. Уральский кардиологич. журн. 1999; 3: 18–22.
44. Калашников В.И. Оценка состояния различных контуров ауторегуляции мозгового кровотока у больных начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга. Материалы IV международного симпозиума: Ишемия мозга. Санкт-Петербург. 1997:49-52.
45. Калашникова Л.А., Кулов Б.Б. Факторы риска субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова, Инсульт (приложение), 2002, N7, стр.3-8.
46. Канарейкин К. Ф., Манвелов Л. С., Бахур В. Т. Клиника и диагностика начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга. Клиническая медицина. 1991. 2: 64-66.

47. Каткова О.В, Булкина О.С., Карпов Ю.А. Лечение артериальной гипертонии у пожилых больных: влияние на риск развития деменции. Русский медицинский журнал. 2003.
48. Ключева В.Н, Чумак О.Б., Лебедева Е.В., Никитин Ю.М., Парфенов М.Ю. Ультразвуковая доплерография у больных дисциркуляторной энцефалопатией при формировании сосудистой деменции. Клиническая больница ЦМСЧ-119 Федерального управления “Медбиоэкстрем” МЗ РФ НИИ неврологии РАМН, М. 2005.
49. Крюков Н.Н., Ларина Т.А., Осипов Ю.А. и др. Артериальная гипертония: современные вопросы диагностики, лечения и профилактики. – Самара, 1999. с.6.
50. Куликов. Транскраниальное дуплексное сканирование артерий головного мозга. М., 2005, Глава 6.
51. Лебедев П.А., Калакутский Л.И., Власова С.П и соавт. Фотоплетизмограмма в оценке ремоделирования и реактивности артерий у больных с гипертонической болезнью //Конгресс ассоциации кардиологов стран СНГ “Фундаментальные исследования и прогресс в кардиологии”. –СанктПетербург, 2003. –С.164.
52. Лебедев П.А., Калакутский Л.И. Власова С.П и соавт. Возможности компьютерного анализа фотоплетизмограммы в оценке эластических свойств артерий у больных с гипертонической болезнью // Материалы XI международной конференции и дискуссионного научного клуба “Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии”. – Ялта, 2003. –С.58-59.
53. Лебедев П.А., Калакутский Л.И., Власова С.П Эластичность периферических артерий как показатель эндотелиальной дисфункции у больных с гипертонической болезнью //Материалы X Российского национального конгресса “Человек и лекарство”. –Москва, 2003. –С.243.
54. Лебедев П.А., Власова С.П. Компьютерный анализ фотоплетизмограммы периферического пульса у здоровых и больных гипертонической болезнью // Материалы 68-й Республиканской итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых Республики Башкортостан с международным участием “Вопросы теоретической и практической медицины”, посвященной году спорта и здорового образа жизни. –Уфа, 2003. –С.102.
55. Логачева И.В.,Иванова И.В., Цыпляшова И.В., Кривилева С.П., Почепцова Л.В. Динамика морфофункциональных показателей сердца и почек у больных артериальной гипертонией в связи с использованием нолипрела.2004. 10;4.
56. Лопатин Ю.М., Иваненко В.В., Семенова Н.В и др. Влияние фиксированной низкодозовой комбинации периндоприла и индапамида на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования у ранее не леченных пациентов с артериальной гипертонией. Кардиология. 2004; 5: 48–53.
57. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология М.: Реальное время, 2003.
58. Лупинская З.А.Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока. <http://www.krsu.edu.kg/vestnik/2003/v7/a26.html>.
59. Лямина Н.П., Сенчихин В.Н., Долотовская П.В., Сипягина А.Г. Суточная продукция NO у больных артериальной гипертонией II стадии. Рос. кард. журн. 2001; 32: 34–7.
60. Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум. Сердечная недостаточность 2002; 3 (1): 7–11.

61. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И., Самойленко В.В. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни. Кардиология. 2003; 5: 60–6.
62. Манвелов Л. С. О некоторых итогах изучения начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга. Клиническая медицина. 1995. № 5. С. 28-30.
63. Манвелов Л. С. Начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (этиология, патогенез, клиника и диагностика). Лечащий врач. 1999
64. Мартынов А.И., Аветян Н.Г., Акатова Е.В., Гороховская Г.Н., Романовская Г.А. Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью. Кардиология. 2005; 10:101-104.
65. Медведев А.В. Патогенез сосудистой деменции. Журнал неврологии и психиатрии. 1995;5:95-99.
66. Медведев А.В. Сосудистая деменция. РМЖ 1998; 1(4): <http://www.rmj.ru/sovpsih/t1/n4/4.htm>.
67. Молоков Д.Д., Бурцев Е.М. Констрикторные реакции мозговых сосудов в патогенезе дисциркуляторной энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии. 1996;5:64-67.
68. Назиян А.Г. Возможности транскраниальной доплерографии при асимптомной «каротидной болезни». Журнал неврологии и психиатрии. 2001; 9: 34-38.
69. Назиян А.Г., Шмидт Т.Е. Возможности транскраниальной доплерографии при ишемических нарушениях мозгового кровообращения. Журнал неврологии и психиатрии. 2001;8:35-39.
70. Небиеридзе Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии. М. 2005.
71. Некрутенко Л.А., Агафонов А.В., Лыкова Д.А. Дисфункция эндотелия и возможности ее коррекции индапамидом-ретард у больных артериальной гипертензией пожилого возраста. Consilium-medicum. 2004. 10; 1.
72. Некрутенко Л.А., Агафонов А.В., Лыкова Д.А. Дисфункция эндотелия – фактор риска при артериальной гипертензии у пожилых. Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов “Кардиология: эффективность и безопасность диагностики и лечения” октябрь 2001.
73. Никитин Ю.М., Труханов А.И. Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний. М. 1998. Глава 9:241.
74. Оганов Р.Г., Небиеридзе Д.В. Клиническая эффективность нолипрела при лечении артериальной гипертензии. Основные результаты исследования ЭТАЛОН. Кардиология. 2004; 3: 66–9.
75. Ощепкова Е.В. Гипертоническая энцефалопатия: принципы профилактики и лечения. неврология. 2004. 6;2.
76. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Носенко Е.М., Прелатова Ю.В. Головной мозг как орган-мишень у больных гипертонической болезнью и антигипертензивная терапия. Кардиология. 2000;1:83-88.
77. Свистов Д.В. Новые способы оценки функционального состояния мозгового кровообращения с применением транскраниальной доплерографии. г. Санкт-Петербург. 2005.

78. Семенютин В.Б., Свистов Д.В. Методы оценки регуляции мозгового кровотока в нейрохирургии. г. Санкт-Петербург.
http://www.neuro.neva.ru/Russian/Issues/Articles_1_2005/semenyutin.htm.
79. Сидор М.В. Нарушения мозговой гемодинамики при гипертонической болезни по данным транскраниального цветного дуплексного сканирования. Автореферат. г. Новосибирск. 2000.
80. Сидор М.В. Транскраниальное дуплексное сканирование в оценке состояния мозговой гемодинамики у больных гипертонической болезнью. Сборник тезисов и докладов «АНГИДОП-1999». 1999; 28.
81. Сидоренко Г.И. Концепция органов-мишеней с позиций ауторегуляции. Кардиология. 2001; 5: 82–6.
82. Симоненко В.Б., Широков Е.А. Основы кардионеврологии. М., 1998.
83. Соболева Г.Н., Иванова О.В., Карпов Ю.А. Состояние эндотелия при артериальной гипертензии и других факторах риска развития атеросклероза (обзор литературы-2). 1997; 9: 80-83.
84. Спиридонов А.А., Лаврентьев А.В., Морозов К.М., Пирцхалаишвили З.К. Инструментальные методы диагностики., М., 2005.
85. Строков И.А., Моргоева Ф.Э. Артериальная гипертензия и дисциркуляторная энцефалопатия: алгоритм лечения. ММА имени И.М. Сеченова. 2005.
86. Сыренский А.В., Еремеев В.С. Изучение роли эндотелиального релаксирующего фактора в регуляции растяжимости сосудов артериального русла. Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1993; 79: 124–30.
87. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фонякин А.В. Особенности антигипертензивной терапии при цереброваскулярных заболеваниях. Клин фармакология и терапия 2002; 11: 15.
88. Талипова И.Ж., Заславская Р.М., Беркинбаев С.Ф. Цилазаприл в лечении больных артериальной гипертензией. Клин. медицина 2002; 80(8): 50–52.
89. Тихомирова О.В., Машкова Н.П., Маматова Н.Т., Котлярова Е.В., Сорокоумов В.А. Допплерографическая диагностика состояния мозгового кровообращения при лакунарных инфарктах и артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2003; 5.
90. Тихомирова О.В., Параничева Л.Н., Козырева Л.В. Зависимость выраженности когнитивных расстройств от показателей церебральной гемодинамики при начальных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии. Сборник тезисов и докладов «АНГИДОП-2005». 2005; 160-162.
91. Тюрина О.В., Волкова И.И., Кривошапкин А.Л., Лукша Е.Б. Оценка состояния сонных артерий головы у пациентов с артериальной гипертензией. Сборник тезисов и докладов «АНГИДОП-2005». 2005; 164-167.
92. Фарахутдинов Р.Х., Хасанова Д.Р., Фалина Т.Г. Оценка состояния цереброваскулярной реактивности у пациентов с паническими атаками методом ультразвуковой транскраниальной доплерографии. Межрегиональный клинко-диагностический центр. г. Казань. 2005.
93. Шахнович А.Р., Шахнович В.А. Диагностика нарушений мозгового кровообращения. М. 1996: 65-68.

94. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Яхно Н.Н., Дамулин И.В. Артериальная гипертония и церебральный инсульт. М., "Реафарм", 2001, 191 стр.
95. Шекстакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? Рус. мед. журн. 2001; 9 (2).
96. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. Журнал неврологии и психиатрии .1985;9:1284-1288.
97. Яхно. Н.Н., Левин Н.Н., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2:Когнитивные нарушения. Неврологический журнал. 2001;3:10-19.
98. Яхно. Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные нарушения в пожилом возрасте. Неврологический журнал .2004. 1:4-8.
99. Яхно. Н.Н., Захаров В.В., Лошкина А.Б. Синдром умеренных когнитивных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии. 2005; 2:13-17.
100. Asmar R., London G., Benetos A. et al. The REASON project: blood pressure evaluation. Am J. Hypertension. 2001; 14: 115A.
101. Asmar R., London G.M., O'Rourke M.E. et al. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patients. A comparison with atenolol. J. Hypertension. 2001; 38: 922–6.
102. Asmar R., Rudnichi A. et all. Pulse pressure and aortic pulse wave velocity are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations.// Am. J. Hypertens.-2001.-Vol.14.-p.91–97.
103. Angec J.A. Role of endothelium in the genesis of cardiovascular disease. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1996. 23; 8:16-22.
104. Arnal J.F., Michel J.B., Harrison D.G. Nitric oxide in the pathogenesis of hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens. 1995. Mar;4(2):18-28.
105. Baker A.B., Dahl E., Sandler B. Neurology 1963; 13:445-454.
106. Blacher J., Asmar R. et all. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. //Hypertension. - 1999. -Vol.33. -p. 1111–1117.
107. Borisenco V.V., Vlasenco A.G. Assessment of cerebrovascular reactivity with low doses of nitroglycerin transcranial doppler and cerebral blood flow Cerebrovasc. Dis.1992; 2:58-60.
108. Boulanger C., Vanhoutte P.M. The role of the endothelium in the regulation of vasomotor activity. Arch. Mal. Coeur. Vaiss. 1991. Jan. 84; 1:35-44.
109. Chanudet X., Phong Chau N., De Champvallins M. Very-low-dose perindopril 2mg/indapamide 0,625 mg combination gives higher response and normalization rates than losartan 50 vg in the treatment of essential hypertension. Am J. Hypertension. 2000; 4: 140 A.
110. Castaigne A, Chalmers J, Morgan T et al. Efficacy and safety of an oral fixed low-dose perindopril 2mg/indapamide 0,625 mg combination: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with mild-to moderate hypertension. Clin Exp Hypertens 1999; 21: 1097–110.
111. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet. 1992; 340 (8828): 1111–5.

112. Celermajer D.S. Testing endothelial function using ultrasound. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998;32; 3:29-32.
113. Celermajer D.S. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J. Am Coll. Cardiol.* 1997; 30 (3): 325–33.
114. Chalmers J., Castaigne A., Morgan T. Chastang C. Long-term efficacy of a new, fixed, very-low-dose angiotensin-converting enzyme-inhibitor/diuretic combination as the first-line therapy in elderly hypertensive patients. *J. Hypertension.* 2000; 18: 327–37.
115. Chalmers J., MacMahon S., Anderson C. et al. Clinician's manual on blood pressure and stroke prevention. Second ed., London, 2000, 129 P.
116. Chamorro A., Saiz A., Vila N. et al. Contribution of arterial blood pressure to the clinical expression of lacunar infarction. *Stroke* 1996; 27(3): 388-392.
117. Chang HR, Lee RP, Wu CY, Chen HI. Nitric oxide in mesenteric vascular reactivity: a comparison between rats with normotension and hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002; 29: 275–80.
118. Clozer M., Kuhn H., Hefti F., Baumgartner H.R. Endothelial dysfunction and subendothelial monocyte macrophages in hypertension. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition. *Hypertension.* 1991; 18; 2: 132-141.
119. Clozel J.P., Kuhn H., Hefti F. Vascular protection with cilazapril in hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992; 19 Suppl 5: S28–S33.
120. De Luca N., Safar M.E. Efficacy of a very-low-dose perindopril 2mg/indapamide 0,625 mg on cardiac hypertrophy in hypertensive patients: the REASON project. *J. Hypertension* 2002; 20 (4).
121. Del Rio M., Chulia T., Merchan-Perez A. et al. Effects of indapamide on atherosclerosis development in cholesterol fed rabbits. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1995; 25: 973–8.
122. Drexler H., Coast A.J. Explaining fatigue in congestive heart failure. *Ann Rev Med.* 1996;47: 241-256.
123. Dzau V.J., Gibbon G.N. Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension. *Hypertension.* 1991; 18 (suppl III): 115-121.
124. Faraci F.M., Heistad D.D. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels. *Physiol. Rev.* 1998 .Jan;78(1):53-97.
125. Ficzer A., Valikovics A., Fulesdi b., et al. Cerebrovascular reactivity in hypertensive patients: a transcranial doppler study. *J. Clin. Ultrasound* 1997; 25 (7): 383-389.
126. Forette F., Seux M.L., Staessen J.A., et al. Prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (SystEur) study. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162(18):2046-52.
127. Fujiwara N., Osanai T., Kamada T., Katoh T., Takahashi K., Okumura K. Study on the relationship between plasma nitrite and nitrate level and salt sensitivity in human hypertension: modulation of nitric oxide synthesis by salt intake. *Circulation.* 2000. Feb 29;101(8):856-61.
128. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373–376.
129. Gardiner S.M., Compton A.M., Bennet T., Palmer R.M., Moncada S. Control of regional blood flow by endothelium derived nitric oxide. *Hypertension.* 1990; 15: 486-492.

130. Georgiadis D., Sievert M., Cincetti et al. Cerebrovascular reactivity is impaired in patients with cardiac failure. *European Heart Journal*. 2000; 21:407-413.
131. Gibbons G.H., Dzau V.J. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl. J. Med.* 1994; 330:1431-1438.
132. Giller C.A. A bedside test for cerebral autoregulation using transcranial Doppler ultrasound. *Acta Neurochir.* 1991; 108:7-14.
133. Gueyffier F., Biossel J., Boutitie F., et al. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke Gathering the evidence The INDANA Project Collaborators *Stroke* 1997;28(12):2557-2562.
134. Gur A.Y., Bova I., Bornstein N.M. Is impaired cerebral vasomotor reactivity a predictive factor of stroke in asymptomatic patients // *Stroke*. – 1996. – Vol.27, №12. – P.2188-2190.
135. Hajdu M.A., Heistad D.D., Baumbach G.L. Effects of antihypertensive therapy on mechanics of cerebral arterioles in rats. *Hypertension* 1991; 17(3): 308–316.
136. Hayakawa H., Coffee K., Raj L. Endothelial dysfunction and cardiorenal injury in experimental salt-sensitive hypertension. Effect of antihypertensive therapy. *Circulation* 1997; 96: 2407–13.
137. Hedner T Sun X Measures of endothelial function endpoint in hypertension? *Blood Press.* 1997; 2:58-66.
138. Ignarro L.J. Wei Lun Visiting Professorial Lecture: Nitric oxide in the regulation of vascular function: an historical overview. *J. Card. Surg.* 2002. Jul-Aug; 17 (4): 301–6.
139. Juaquerto D.C., Schini V.B., Vanhoutte P.M. Indapamide potentiates the endothelium-dependent production of cyclic guanosine monophosphate by bradykinine in the canine femoral artery. *Am Heart J.* 1991; 122 (2): 1204–9.
140. Kataoka H., Otsuka F., Ogura T., Yamauchi T., Kishida M., Takahashi M., Mimura Y., Makino The role of nitric oxide and the renninangiotensin system in salt restricted Dahl rats. *H Am J. Hypertens.* 2001 Mar; 14(3):276-85.
141. Kibbe M., Billiar T., Tzeng E. Inducible nitric oxide synthase and vascular injury. *Cardiovasc. Res.* 1999. Aug 15; 43(3): 650-7.
142. Kingwell B.A. Nitric oxidemediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. *FASEB J.* 2000 Sep; 14(12):168-596.
143. Lagi A., Baccalis S., Concetti S. et al. Cerebral autoregulation in ortostatic hypotension A transcranial Doppler study. *Stroke* 1994; 24: 1771–5.
144. Larsen F.S., Olsen K.S., Hansen B.A. et al. Transcranial Doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow regulation. *Stroke.* 1994; 25: 1985–88.
145. Laurent S., Boutouyrie P. et all. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. // *Hypertension.* -2001. Vol. 37. -p. 1236–124.
146. Launer L.J., Masaki K., Petrovitch H., et all. The association between midlife blood pressure level and latelife cognitive function. The HonoluluAsia Aging Study. *JAMA* 1995;274(23):1846-51.
147. Laurent S., Vanhoutte P., Cavero I. et al. The arterial wall f a pharmacological and therapeutic target. *Fundam .Clin. Pharmacol.* 1996. 10; 3: 243-257.

148. Luscher T.F., Boulanger C.M., Dohi Y., Yang Z.H. Endothelium derived contracting factors. *Hypertension*. 1992 Feb; 19(2):117-30.
149. Luscher T.F. The endothelium in hypertension bystander target or mediator? *Hypertens*.1994. 12;10:105-116.
150. Luscher T.F., Noll.G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator. *Atherosclerosis* .1995. Dec; 118: S81-90.
151. Luscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol*. 1997. Nov; 20:II310.
152. Marcus H.S. Transcranial Doppler ultrasound. *British Medical Bulletin*. 2000. Vol.56; 2:378-388.
153. Maeda H., Matsumoto M., Hougaku H. et al. Reactivity of cerebral blood flow to carbon dioxide in hypertensive patients evaluation by the transcranial doppler method. *J. Hypertens*.1994; 12(2):191-197.
154. Mattel P., Virdis A., Ghiadoni L., Taddei S., Salvetti A. Endothelial function in hypertension. *J. Nephrol* 1997; 10 (4): 192–7.
155. Michel J.B. Role of endothelial nitric oxide in the regulation of arterial tone. *Rev. Prat*. 1990. 47; 20:2251-2256.
156. Michael S. Mega, M.D. Differential Diagnosis of Dementia: Clinical Examinations and Laboratory Assessment. *Clin. Cornerstone* 2002;4(6):53-65.
157. Millasseau S.C., Kelly R.P. et al., 2002. Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis *Clinical Science*.2002; 103:371-377.
158. Mirroneau J., Savineau J.P., Mirroneau C. Effects of indapamid on the electromechanical properties of rat miometrium and rat portal vein. *J. Pharmacol. Exp. Thear*. 1986; 236: 519–25.
159. Mogensen C.E., Viberti G., Halimi S. et al. Treatment based on low-dose combination of perindopril and indapamide reduces albuminuria more effectively than enalapril in hypertensive type 2 diabetic patients. *J. Hypertension*. 2002; 15: 21A–22A.
160. Moncada S., Palmer R.M., Higgs E.A. The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator. *Hypertension*. 1988. Oct; 12(4):365-72.
161. Morgan T, Anderson A. Low-dose combination therapy (perindopril, indapamide) compared with irbesartan monotherapy. *J Hypertension* 2001; 19 (Supl. 2): 235.
162. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S et al. Treatment based on low-dose combination of perindopril and indapamide reduces albuminuria more effectively than enalapril in hypertensive type 2 diabetic patients. *J. Hypertension*. 2002; 15: 21A–22A.
163. Mori S., Sadoshima S., Fugii K. et al. Decrease in cerebral blood flow with blood pressure reductions in patients with chronic stroke. *Stroke* 1993; 24:1376-1381.
164. Necroutenko L., Agafonov A., Lykova D. Effect of Indapamide on intima-media thickness and arterial dilatation in elderly hypertensives. 12th European Meeting on Hypertension. Prague 2002.
165. Nobili F., Rodriguez G., Marengo S. et al. Regional cerebral blood flow in chronic hypertension. *Ibid*. 1148-1153.
166. Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987; 327: 524–6.

167. Panza J.A., Casino PR., Kilcoyne C.M., Quyyumi A.A. Role of endothelium derived nitric oxide in the abnormal endothelium dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension *Circulation*. 1993; 87: 1468-1474.
168. Panza J.A. Endothelial dysfunction in essential hypertension. *Clin. Cardiol* .1997. Nov;20:II26-33.
169. Paulson O.B., Strandgaard S., Edvinsson L. Cerebral auto regulation. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev*. 1990; 2(2): 161-192.
170. Pepine Carl J., Celermajer David S., Drexler Helmut. Vascular health as a therapeutic target in cardiovascular disease. University of Florida, 1998.
171. PROGRESS Collaboratory Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*, Vol. 358, P.1033-1041.
172. The PROGRESS Collaboratory Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*, 2003, Vol.163, P.1069-1075.
173. Schiffrin E.L., Hayoz D. Angiotension II Receptor antagonists. Edited by Murray Epstein and Hans R. Brunner. Hanley Belfus, INC Philadelphia. 2001; 279–89.
174. Schini V.B., Dewey J., Vanhoutte P.M. Indapamide potentiates the endothelium-depend relaxation in isolated canine femoral arteries. *Am J. Card*. 1990; 65 (17): 6H–10H.
175. Raj L. Hayakawa H. Coffe K. Guerra J. Effect of doxazosin on endothelial dysfunction in hypercholesterolemic/antioxidant-deficient rats. *Am J Hypertens*. 1997. 10; 11:1257-1262.
176. Rakusan K., Cicutti N., Maurin A. et al. The effect of treatment with low dose ACE inhibitor and/or diuretic on coronary microvasculature in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Microvasc. Res*. 2000; 59: 243–54.
177. Richard V., Joannides R., Henry J.P. et al. Fixed-dose combination of perindopril with indapamide in spontaneously hypertensive rats: haemodynamic, biological and structural effects. *J. Hypertens*. 1996; 14 (12): 1447–54.
178. Ringelstein E.B. A practical guide to transcranial doppler sonography. Noninvasive imaging of cerebrovascular disease. New York.: Alan R.Liss. 1989; P. 75–121.
179. Rizzoni D., Porteri E., Castellano M., Bettoni G., Muiesan ML., Tiberio G., Giulini SM., Rossi GP., Bernini G., AgabitiRosei E. Endothelial dysfunction in hypertension is independent from the etiology and from vascular structure. *Hypertension*. 1998; 31(pt 2):335-341.
180. Rubanyi G.M. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 1993; 22 (suppl. 4): S1–S14.
181. Ruitenberg A., Skoog I., Ott A., et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H70 Study. *Dement Geriatr. Cogn. Disord*. 2001; 12(1):339.
182. Taddei S., Salvetti A. Pathogenetic factors in hypertension. Endothelial factors. *Clin. Exp. Hypertens*. 1996. Apr-May;18(34):323-35.
183. Taddei S., Viridis A., Ghiadoni L., Salvetti A. The role of endothelium in human hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 1998 Mar; 7(2):20-39.

184. Taddei S., Viridis A., Ghiadoni L., Salvetti A. Endothelial dysfunction in hypertension: fact or fancy ? *J. Cardiovasc Pharmacol.* 1998. 32; 3: 41-47.
185. Taddei S, Viridis A, Chiadoni L, Salvetti A. The pivotal role of endothelium in hypertension. *Medicographia.* Issue 59. 1999; 21 (1): 22–9.
186. Taddei S., Viridis A., Ghiadoni L. et al. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications. *Drugs* 2002; 62: 265-284.
187. Takase H., Moreau P., Kiang C.F. et al. Antihypertensive therapy prevents endothelial dysfunction in chronic nitric oxide deficiency: Effect of verapamil and trandolapril. *Hypertension* 1996; 27: 25–31.
188. *Transcranial doppler sonography.* Ed.by R.Aaslid. Wien-New York: Springer-Verlag. 1986; 177 p.
189. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, et al. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology.* 1999; 53(9):1948-52.
190. Vane J.R., Anggard E.E., Botting R.M. Regulatory functions of the vascular endothelium. *New Engl. J. Med.* 1990; 323: 27–36.
191. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction in hypertension *J. Hypertens. Suppl.* 1996 Dec; 14(5):S83-93.
192. Vogel R.A. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review. *Clin. Cardiol.* 1997; 20 (5): 426–32.
193. Yoshida M., Imaizumi T., Ando S. et al. Impaired forearm vasodilatation by acetylcholine in patients with hypertension. *Heart Vessels.* 1991; 6: 218–23.
194. Zuccala G., Cattell C., Manes-Gravina et al. Left ventricular dysfunction a clue to cognitive impairment in older patients with heart failure. *J. Neurology Neurosurg. Psychiatry.* 1997; 63:509-12.