

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.12-008

## Значение оценки цереброваскулярной реактивности при артериальной гипертензии и коморбидной патологии

Т. М. Рипп<sup>1,2</sup>, Н. В. Реброва<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

### Контактная информация:

Рипп Татьяна Михайловна,  
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН,  
ул. Киевская, д. 111 А, Томск, Россия, 634012.  
E-mail: ripp@cardio-tomsk.ru

Статья поступила в редакцию 30.07.20 и принята к печати 02.10.20.

### Резюме

В обзоре представлены обоснования важности исследований реактивности сосудов головного мозга, классификация цереброваскулярной реактивности (ЦВР) и пороговые значения количественных показателей фазы резерва и ауторегуляции мозгового кровотока у здоровых добровольцев, особенности состояния ЦВР при артериальной гипертензии в зависимости от клинического течения, суточного профиля артериального давления, наличия коморбидной патологии, данные о возможности коррекции нарушений ЦВР. Приводятся доказательства значимости оценки ЦВР для диагностики латентной недостаточности мозгового кровообращения, прогнозирования цереброваскулярных осложнений, контроля эффективности и безопасности медикаментозных и инструментальных методов лечения артериальной гипертензии при нарушении ЦВР.

**Ключевые слова:** реактивность сосудов, головной мозг, артериальная гипертензия, ревматоидный артрит

Для цитирования: Рипп Т. М., Реброва Н. В. Значение оценки цереброваскулярно реактивности при артериальной гипертензии и коморбидной патологии. Артериальная гипертензия. 2021;27(1):51–63. doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-1-51-63

## The value of assessing cerebrovascular reactivity in hypertension and comorbid pathology

T. M. Ripp<sup>1,2</sup>, N. V. Rebrova<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

<sup>2</sup> Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Corresponding author:

Tatiana M. Ripp,  
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 111 A Kievskaya street, Tomsk, 634012 Russia.  
E-mail: ripp@cardio-tomsk.ru

Received 30 July 2020;  
accepted 2 October 2020.

### Abstract

The review presents the rationale for the importance of studies on the reactivity of cerebral vessels, the classification of cerebrovascular reactivity (CVR) and the threshold values of quantitative indicators of the reserve phase and autoregulation of cerebral blood flow in healthy volunteers. Features of CVR in hypertension are described depending on the clinical course, daily blood pressure profile, the presence of comorbid pathology, the treatment approaches in treatment CVR disorders. We discuss the evidence-based data on the role of CVR assessment in diagnosing latent cerebral circulation insufficiency, prediction of cerebrovascular complications, monitoring the effectiveness and safety of drug and device-based therapy of hypertension associated with abnormal CVR.

**Key words:** vascular reactivity, brain, hypertension, rheumatoid arthritis

*For citation: Ripp TM, Rebrova NV. The value of assessing cerebrovascular reactivity in hypertension and comorbid pathology. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(1):51–63. doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-1-51-63*

Сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности в мире. Среди них в 2015 году 7 млн смертей были обусловлены инсультами, и 13,5% от общего числа случаев преждевременной смерти связаны с повышенным артериальным давлением (АД) [1, 2]. Доказан факт, что длительная фиксация АД в диапазоне 120–140/70–86 мм рт. ст., то есть адаптированное для мозгового кровотока (МК) достижение целевых уровней АД с вариациями для возраста, степени риска, наличия сопутствующих заболеваний и другого, сопряжены со снижением риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1–5].

По данным Российского регистра инсульта, у 95,1% пациентов, перенесших острое нарушение МК, установлена связь с артериальной гипертензией (АГ) [6], при этом частота АГ достигает 51,5% у взрослого населения России [7]. В РФ дементные

расстройства регистрируются у 1,5 млн человек, что остро ставит вопросы ранней диагностики и предотвращения заболеваний МК, так как с увеличением продолжительности жизни число когнитивных и дементных расстройств ожидаемо вырастет [8, 9]. Установлено, что в основе этих заболеваний часто лежит нарушение гемодинамического обеспечения головного мозга (ГМ), связанное с неэффективностью компенсаторно-приспособительных реакций [10–12]. Понимание сущности патогенеза различных стадий церебральных расстройств, определяющей успех лечебных мероприятий по профилактике манифестных форм недостаточности МК и дисциркуляторной энцефалопатии, требует изучения системы регуляции кровотока ГМ [13–16]. Причем важны детальные знания об адаптивных возможностях МК, но они неоднозначны и трудны в познании. О востребованности изучения цереброваскуляр-

ных расстройств, в силу вышеперечисленных причин, можно судить по статистике, представленной в базе данных PubMed. Запрос осуществлялся по Search query: cerebrovascular disease or diseases. На рисунке 1 видно, что интерес к этим исследованиям за последнее десятилетие вырос более чем в 2 раза.

Так как цереброваскулярная реактивность (ЦВР) — общий процесс адаптации МК к непрерывно меняющимся условиям, по мнению авторов, его можно разделить на 2 логичные составляющие: фазу резерва и фазу ауторегуляции МК. Величины изменения кровотока на изменяющийся запрос характеризуют фазу резерва мозгового кровообращения, а величины восстановления кровотока после прекращения запроса — фазу ауторегуляции кровотока. Коэффициенты и индексы ЦВР — это количественное выражение (через временные интервалы, относительное и абсолютное изменение скорости кровотока или изменение диаметра сосуда и другое) способности мозговых сосудов изменять величину кровотока в ответ на запрос [17, 18]. Некоторые исследования показали, что понятия цереброваскулярного резерва и ауторегуляции одного и того же сосуда не всегда связаны между собой и взаимозависимы, что свидетельствует о различных механизмах их повреждения и восстановления [19] и требует отдельного изучения.

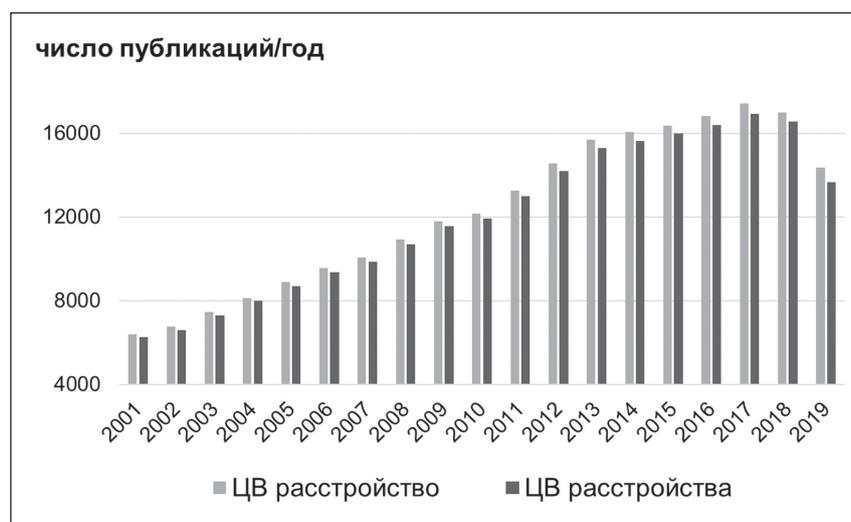
Более изучено влияние уровня системного АД на состояние кровотока в интракраниальных артериях (рис. 2) [20].

На схеме видно, что пациенты с АГ могут находиться в двух опасных зонах, испытывая еже-

дневное значительное напряжение для стабильности МК, особенно находясь без лечения АГ или при применении неадекватной антигипертензивной терапии. Благодаря генетически и эволюционно детерминированным механизмам ЦВР существует заданный физиологический диапазон изменений АД, при котором величина МК остается достаточной для жизнеобеспечения мозга, что близко к значениям, определенным ассоциацией систолического АД (САД) с риском развития осложнений и смертности. Триггерами изменения ЦВР могут быть различные факторы: уровень АД (гипо- или гипертензия), острая или хроническая гиперкапния (апноэ и другое), повреждение стенки артерий (воспаление, атеросклероз и другое) [15, 20–29].

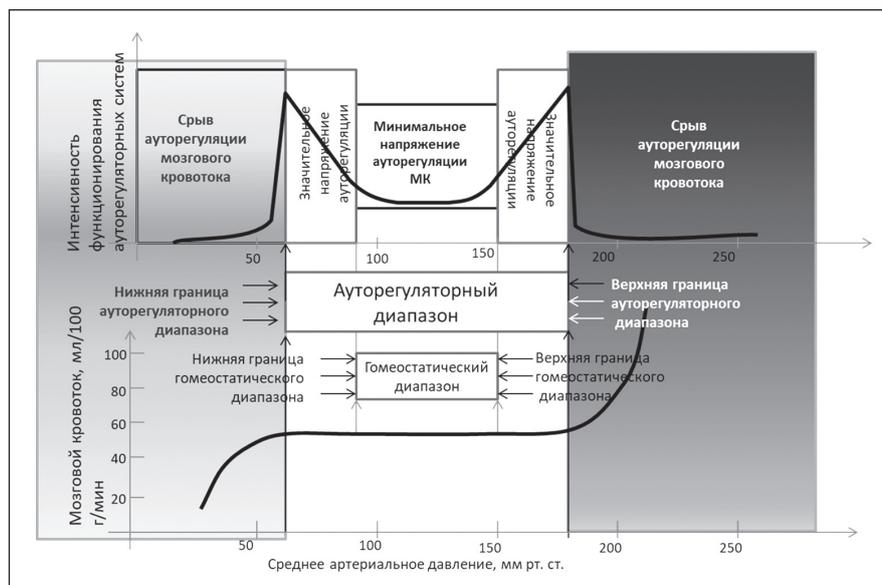
Более применимы для оценки физиологических процессов МК ультразвуковые методы исследования в силу своей безопасности, доступности, хорошей воспроизводимости с возможностью динамических исследований, но с ограничением визуализации стенок интракраниальных артерий. При принятом условии неизменяющегося диаметра артерии линейная скорость кровотока (ЛСК) всегда пропорциональна объему МК и может быть принята как его индикатор. Доказано, что снижение ЛСК в средних мозговых артериях связано с клиникой сосудистых расстройств [21, 23, 30]. Для оценки ЦВР применяются транскраниальная доплерография с использованием нагрузочных тестов физической (компрессия сосуда, ортостатическая проба, изменение газового состава крови и другое), химической природы (ацетазоламид, нитроглицерин и другое) или психофизи-

**Рисунок 1.** Динамика числа публикаций в базе данных PubMed за период с 2001–2019 годов



**Примечание:** ЦВ — цереброваскулярные; по запросу «цереброваскулярные расстройства» ([Электронный ресурс]. PubMed. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=cerebrovascular+disease&filter=simsearch1.fha&filter=years.2001-2020&timeline=expanded&sort=pubdate>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=cerebrovascular+diseases&filter=simsearch1.fha&filter=years.2001-2019&sort=pubdate>).

**Рисунок 2. Регуляторные механизмы мозгового кровотока и степень их напряжения в зависимости от уровней артериального давления [20] с изменениями**



**Примечание:** МК — мозговой кровоток.

зиологические тесты (разговор, счет и другое). Эффективным и лабильным фактором регуляции МК является парциальное давление углекислого газа в артериальной крови ( $P_{aCO_2}$ ). Повышение  $P_{aCO_2}$  до 60 мм рт. ст. приводит к выраженной вазодилатации, а снижение менее 20–25 мм рт. ст. — к вазоконстрикции [20, 23, 31].

Дискуссионными остаются вопросы стандартизации количественных показателей ЦВР, которые зачастую характеризуют только резерв артерии, главным образом через оценку скоростных показателей. Они учитывают изменения МК относительно исходных (относительных и/или абсолютных) показателей. Изменения кровотока должны быть оценены через стандартные, но оптимальные интервалы времени, определенные экспериментальным путем и соответствующие максимуму ответной реакции сосуда. По мнению авторов, значение оценки ЦВР в диагностике адекватности обеспечения ГМ несколько занижено вследствие существования технических сложностей ее исследования, таких как трудности визуализации и подбора адекватных тестов, отсутствие систематизации фаз реактивности и единства терминологии и другое [20, 23, 25, 32, 33]. Нами в 2016 году была предложена система комплексной оценки ЦВР в условиях гипероксии (2 минуты ингаляция 100-процентным кислородом) и гиперкапнии (2 минуты ингаляция 4–5-процентной смеси воздуха с углекислым газом) [32]. Целью разработки было создание оптимального по информативности и легко вычисляемого комплекса параметров, который должен включать в себя характеристики обеих фаз реактивности — резерва и ауторегуляции. Для

этого были предложены индексы и коэффициенты для показателей резерва МК: для отражения силы реакции — коэффициенты изменения скорости кровотока (КИС) абсолютный КИСабс (1) или относительный КИСотн (2); для отражения состояния периферического сопротивления артерий ГМ — коэффициент изменения индекса резистивности артерий КИ RIотн (3); для отражения скорости реакции артерии во время предъявления нагрузки — тестовая скорость изменения ЛСК (ТСИ ЛСК) (4). Кроме того, были предложены показатели, характеризующие фазу ауторегуляции МК: индекс восстановления ЛСК (ИВ ЛСК) (5); скорость восстановления ЛСК (СВ ЛСК) (6), а также коэффициент, который позволяет учитывать реакцию системного кровотока на пике тестовой нагрузки, — нормализованный к АД ответ резерва НОР (7).

$$\text{КИСаБс} = \frac{V_2}{V_0} \quad (1)$$

$$\text{КИСОтн} = \frac{V_2 - V_0}{V_0} 100 \% \quad (2)$$

$$\text{КИ RIотн} = \frac{RI_2 - RI_0}{RI_0} 100 \% \quad (3)$$

$$\text{ТСИ ЛСК} = \frac{V_2 - V_0}{T} 100 \% \quad (4)$$

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

$$\text{СВ ЛСК} = \frac{V_2 - V_4}{T_{\text{В}}} \quad (6)$$

$$\text{НОР} = \frac{V_2 - V_0}{V_0 \cdot (CA_{D_2} - CA_{D_0})} \quad (7)$$

где  $V_0$ ,  $V_2$  и  $V_4$  — линейные скорости кровотока (ЛСК) в средних мозговых артериях исходно, через 2 и 4 минуты ингаляции газов (см/с),  $RI_0$  и  $RI_2$  — ре-

зистивные индексы в средних мозговых артериях исходно и через 2 минуты ингаляции газов,  $T$  — время ингаляции газов (мин),  $T_v$  — время контролируемого восстановления (мин),  $САД_0$  и  $САД_2$  — систолическое АД исходно и через 2 минуты ингаляции газов (мм рт. ст.);  $КИСабс$  и  $КИСотн$  — коэффициенты изменения скорости кровотока абсолютный и относительный,  $КИ R_{отн}$  — коэффициент изменения индекса резистивности артерий относительный;  $ТСИ ЛСК$  — тестовая скорость изменения линейной скорости кровотока,  $ИБ ЛСК$  — индекс восстановления ЛСК,  $СВ ЛСК$  — скорость восстановления ЛСК,  $НОР$  — нормализованный к АД ответ резерва.

Предложенные показатели и алгоритм отбора пациентов для оценки ЦВР, а также классификация нарушений (табл. 1) позволяют комплексно характеризовать процессы резерва и ауторегуляции МК и облегчить изучение ЦВР у индивида, осуществлять динамический контроль изменения мозговой реактивности артерий, в том числе с целью оценки эффективности лечения [32, 34].

Установленным считается факт нарастающих депрессий МК при АГ с увеличением времени и силы стойких вазоконстрикций, которые лежат в основе неполноценности компенсаторно-приспособительных ответов на запрос обеспечения функций

мозга при заболевании [20, 23, 32, 35]. Используя комплекс предложенных параметров, нам удалось определить целый ряд различий параметров ЦВР по полу (при гиперкапнии) и возрасту (значимое ослабление ЦВР старше 40 лет) у здоровых добровольцев, а также особенностей состояния ЦВР при АГ (табл. 2, 3) [32, 34].

Проведенные ранее исследования показывают противоречивые результаты о наличии или отсутствии зависимости состояния ЦВР от возраста, пола и степени АГ, и даже от атеросклеротического поражения экстракраниальных артерий [20, 21, 23, 29, 34, 36, 37]. В связи с этим необходимо продолжить изучение состояния ЦВР в зависимости от гендерных и возрастных потребностей кровообращения ГМ, что имеет большое значение в клинической практике для динамического наблюдения за пациентом в процессе естественного течения заболевания, на фоне лечения и разработки предикторов цереброваскулярных осложнений.

Интересными, но малоизученными остаются процессы этапного формирования расстройств ЦВР при АГ и коморбидной патологии. Согласно теории гипербарического повреждающего воздействия АД за сутки (“hyperbank impact”), становление АГ начинается с нарушения циркадианных ритмов минутно-

Таблица 1

### КЛАССИФИКАЦИЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ РЕАКТИВНОСТИ

ГИПЕРОКСИЧЕСКИЙ ТЕСТ	ГИПЕРКАПНИЧЕСКИЙ ТЕСТ
<b>ФАЗА РЕЗЕРВА</b>	
<b>I. Типы реакции по силе ответа</b>	
Нормальная реакция: $КИСотн \leq -20\%$ Сниженная (гипореактивная) реакция: $0 > КИСотн > -20\%$ Извращенная (парадоксальная) реакция: $КИСотн \geq 0\%$	Нормальная реакция: $50\% \leq КИСотн < 70\%$ Сниженная (гипореактивная) реакция: $КИСотн < 50\%$ Чрезмерная (гиперреактивная) реакция: $КИСотн \geq 70\%$
<b>II. Типы реакции по скорости ответа</b>	
Нормальная реакция: $ТСИ ЛСК \leq -0,12$ Замедленная реакция: $ТСИ ЛСК > -0,12$	Нормальная реакция: $0,25 \leq ТСИ ЛСК \leq 0,40$ Замедленная реакция: $ТСИ ЛСК < 0,25$ Ускоренная реакция: $ТСИ ЛСК > 0,40$
<b>ФАЗА АУТОРЕГУЛЯЦИИ</b>	
<b>III. Типы реакций по периоду восстановления</b>	
Нормальное восстановление: $ИБ \geq 1,0$ Замедленное восстановление: $ИБ < 1,0$	Нормальное восстановление: $ИБ \geq 1,0$ Замедленное восстановление: $ИБ < 1,0$

**Примечание:**  $КИСотн$  — коэффициент изменения скорости относительный;  $ТСИ ЛСК$  — тестовая скорость изменения линейной скорости кровотока;  $ИБ$  — индекс восстановления линейной скорости кровотока.

**ПОРОГОВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ РЕАКТИВНОСТИ  
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАГРУЗОЧНЫХ ТЕСТОВ  
У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА**

Показатель	Гипероксический тест			Гиперкапнический тест		
	1-я группа (20–30 лет)	2-я группа (30–40 лет)	3-я группа (старше 40 лет)	1-я группа (20–30 лет)	2-я группа (30–40 лет)	3-я группа (старше 40 лет)
КИСабс., усл. ед.	0,8 ± 0,2	0,80 ± 0,1	0,81 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,7 ± 0,3	1,5 ± 0,1 <sup>^</sup>
КИСотн., %	-19,5 ± 4,6	20,4 ± 3,5	19,9 ± 5,2	56,47 ± 6,4	67,4 ± 5,3	50,8 ± 7,2 <sup>^</sup>
КИ RІотн., %	-4,9 ± 1,1	-5,4 ± 1,2	-4,2 ± 1,7	11,2 ± 2,0	14,3 ± 3,3	10,0 ± 3,9 <sup>^</sup>
ТСИ ЛСК, см/с	8,8 ± 1,3	10,1 ± 1,8	8,5 ± 1,9	23,04 ± 6,2	22,9 ± 5,6	13,2 ± 3,6 <sup>^</sup>
ИВ ЛСК, усл. ед.	1,05 ± 0,10	1,13 ± 0,13	1,07 ± 0,1	0,92 ± 0,17	0,98 ± 0,08	0,96 ± 0,09
СВ ЛСК, см/с	3,43 ± 0,85	2,61 ± 0,37	2,69 ± 0,37	21,1 ± 4,86	22,1 ± 4,0	11,6 ± 3,9 <sup>^</sup>
НОР, усл. ед.	1,12 ± 0,28	1,33 ± 0,30	0,95 ± 0,26	6,19 ± 1,30	7,12 ± 1,63	4,85 ± 1,35 <sup>^</sup>

**Примечание:** КИСабс. — коэффициент изменения скорости абсолютный; КИСотн. — коэффициент изменения скорости относительный; КИ RІотн. — коэффициент изменения резистивного индекса относительный; ТСИ — тестовая скорость изменения; ЛСК — линейная скорость кровотока; ИВ — индекс восстановления; СВ — скорость восстановления; НОР — нормализованный к артериальному давлению ответ резерва; данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение; <sup>^</sup> — отмечены статистически значимые различия —  $p < 0,05$  при парном сравнении 1-й и 3-й групп; <sup>^</sup> — отмечены статистически значимые различия —  $p < 0,05$  при парном сравнении 2-й и 3-й групп.

**СРАВНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ РЕАКТИВНОСТИ  
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ТЕСТОВ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ  
И ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Параметр	Пациенты с АГ		Здоровые добровольцы	
	Гипероксический тест	Гиперкапнический тест	Гипероксический тест	Гиперкапнический тест
КИСабс., усл. ед.	0,91 ± 0,09*	1,43 ± 0,33	0,79 ± 0,16	1,53 ± 0,23
КИСотн., %	-16,52 ± 2,30*	42,29 ± 23,92	-19,90 ± 4,13	52,29 ± 13,94
ТСИ ЛСК, см/с	6,24 ± 1,12*	19,12 ± 7,46	8,99 ± 1,61	19,71 ± 5,42
ИВ ЛСК, усл. ед.	1,16 ± 0,10	0,97 ± 0,17	1,12 ± 0,11	0,95 ± 0,12
СВ ЛСК, см/с	1,63 ± 0,76*	18,84 ± 5,28	2,59 ± 0,54	18,27 ± 4,28
НОР, усл. ед.	0,54–1,12 <sup>#</sup>	8,56–9,03*	1,10–2,86	5,26–8,14

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; КИСабс. — коэффициент изменения скорости абсолютный; КИСотн. — коэффициент изменения скорости относительный; ТСИ — тестовая скорость изменения; ЛСК — линейная скорость кровотока; СВ — скорость восстановления; НОР — нормализованный к артериальному давлению ответ резерва; данные представлены как среднее ± стандартное отклонение и 95% CI; \* —  $p < 0,05$ , <sup>#</sup> —  $p < 0,01$  при сравнении пациентов с артериальной гипертензией и здоровых добровольцев.

го объема кровообращения, общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), экскреции катехоламинов, содержания ренина, ангиотензина, альдостерона и других веществ в плазме крови с активным участием клеток эндотелия, приводящего к повышению риска ССО [38–40]. В единичных работах, например, у J. Virns и соавторов (2009), показано, что некоторые показатели реактивности связаны с уровнем суточных индексов при суточном мониторинге АД и продолжительностью

АГ [41]. По результатам нашего исследования, у пациентов с АГ ( $n = 124$ ) с суточными профилями АД non-dipper и night-picker с показателями нагрузки давлением более 50% выявлены значимые различия таких параметров ЦВР, как КИС и замедление тестовой скорости изменения ЛСК при гипероксии и гиперкапнии, снижение ИВ ЛСК при гиперкапнии. Была установлена прямая зависимость показателя нормализованного ауторегуляторного ответа (НОР) с уровнем среднесуточного и средненочного САД

( $r = 0,49$ ,  $p = 0,012$  и  $r = 0,39$ ,  $p = 0,042$  соответственно), а у пациентов с устойчивой АГ более 5 лет — с ночным снижением АД ( $r = 0,34$ ,  $p = 0,031$ ) [32, 34]. Полученные данные могут свидетельствовать о патофизиологической роли расстройств ЦВР при формировании осложнений ГМ, зависящих от нарушений суточных ритмов АД.

Учитывая сопряженность риска ССО при АГ, включая хронические и острые нарушения мозгового кровообращения, с такими заболеваниями, как метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет и другие, понятны стремления к изучению роли нарушений ЦВР в увеличении числа или скорости развития цереброваскулярных осложнений при коморбидной патологии. В эксперименте на тучных крысах было доказано негативное влияние метаболического синдрома на реактивность и механические свойства стенок артерий ГМ [42]. Однако в нашем клиническом исследовании пациентов с АГ само по себе повышение массы тела не оказывало значимого влияния на параметры ЦВР [32].

На состояние ЦВР у пациентов с АГ значимо влияют коморбидные состояния, такие как синдром obstructивного апноэ/гипопноэ во время сна (СОАГС), сахарный диабет, ревматические заболевания и другие [43–45]. Ранее нами было установлено, что при СОАГС у пациентов наблюдаются чрезмерное усиление реакции МК в условиях гиперкапнии [32]. Вполне вероятно, что это связано с часто повторяющимися эпизодами гипоксии во время сна, что вызывает избыточную ответную реакцию МК. Помимо других известных механизмов нарушения ЦВР при апноэ [46–48], полученные данные о наличии гипертрофированной реакции на гиперкапнию у пациентов с СОАГС могут объяснить факт более раннего развития гипертензивной энцефалопатии у пациентов с СОАГС по сравнению с пациентами без этого синдрома. И выглядит логично, что усиление ответа на повышение концентрации  $\text{CO}_2$  крови в виде увеличения гемодинамического потока наряду с нарушением эндотелиальной функции и снижением способности артерии к компенсаторному расширению по типу гиперреактивных изменений ЦВР могут лежать в основе патофизиологических механизмов более частого развития острого нарушения мозгового кровообращения для данной группы пациентов [1, 2, 44, 49, 50]. Очевидно, что нарушение регуляции объемного кровотока ГМ при усугублении ситуации вследствие формирования повышенной жесткости (с возрастом, при коморбидной патологии) и одновременно «хрупкости» сосудистой стенки (например, при атеросклерозе) приведут к катастрофе ГМ еще быстрее. Поэтому актуальными становятся знания о компенсаторных

возможностях МК при сочетании этих патологий для контроля широко применяемых гиперкапнических тренировок [47, 48].

Риск повреждения головного мозга по типу инсульта, а также по типу церебральной болезни мелких сосудов увеличивается при большинстве ревматических заболеваний и варьирует в зависимости от нозологической формы, но значимо превышает показатели в общей популяции, особенно у пациентов моложе 50 лет. Риск развития инсульта при ревматических заболеваниях является самым высоким у пациентов моложе 50 лет и уменьшается с возрастом (отношения риска составили у лиц моложе 50 лет 1,79 [1,46–2,20], напротив, отношения риска у лиц старше 65 лет — 1,14 [0,94–1,38];  $p < 0,007$ ) [51]. Воспаление, как системное (например, характеризующееся повышением таких факторов, как С-реактивный белок, фибриноген, интерлейкин-6), так и сосудистое с дисфункцией эндотелия (например, повышение таких веществ, как фактор фон Виллебранда, гомоцистеин, Lp-PLA2), все чаще рассматривается как фактор риска развития инсульта, деменции и заболеваний мелких сосудов [52–54]. Большинство научных публикаций посвящено изучению инсульта при ревматоидном артрите (РА) как наиболее распространенном иммуновоспалительном ревматическом заболевании. Несколько эпидемиологических исследований продемонстрировали значительно более высокий риск инсульта у пациентов с РА, по результатам метаанализа отношение шансов составило 1,64 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,32–2,05) для ишемического и 1,68 (95% ДИ 1,11–2,53) для геморрагического инсультов у пациентов с РА [51]. По данным литературы, наличие АГ при РА сопровождается увеличением риска рецидива любого инсульта (относительный риск (ОР) 1,37; 95% ДИ 1,12–1,67), ишемического инсульта и транзиторных ишемических атак (ОР 1,41; 95% ДИ 1,13–1,74) [55]. Учитывая прогностическую значимость ЦВР в отношении развития инсультов, своевременная оценка состояния реактивности сосудов ГМ при ревматических заболеваниях помогла бы сосредоточить внимание в клинической практике на профилактике цереброваскулярных заболеваний, в том числе на ранних, потенциально обратимых этапах формирования цереброваскулярных расстройств у этих пациентов. Исследований, посвященных изучению ЦВР у пациентов с ревматическими заболеваниями, практически нет, кроме работ нашей научной группы. При обследовании пациентов с РА без стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий и инсульта в анамнезе мы регистрировали высокую частоту нарушения ЦВР как в группе с АГ, так и в группе с нормальным АД:

у 92 % и 83 % ( $\chi^2 = 0,77$ ,  $p > 0,05$ ) пациентов по результатам гипероксического теста и у 51 % и 50 % ( $\chi^2 = 0,06$ ,  $p > 0,05$ ) пациентов по результатам гиперкапнического теста соответственно [56]. Нарушения ЦВР в гиперкапническом тесте у этих пациентов были ассоциированы с увеличением артериальной ригидности ( $r = 0,44$ ;  $p = 0,04$ ), а в гипероксическом тесте — с уровнем С-реактивного белка ( $r = 0,3$ ;  $p = 0,031$ ) [57], что согласуется с результатами других научных исследований, доказавших сопряженность этих показателей с увеличением риска цереброваскулярных осложнений [58].

Получены данные о предикторной роли оценки ЦВР [59–61]. В работах еще 2010 года было показано, что нарушение ЦВР ассоциировано с высоким риском инсультов и развитием депрессий в дальнейшем [62]. В ряде исследований установлено, что больные с низким констрикторным и дилаторным резервом сосудов ГМ имеют высокую предрасположенность к ангиоспазмам и развитию заболеваний ГМ [20, 63–66]. В некоторых работах было показано, что снижение ЦВР сопряжено с увеличением риска развития повторных инсультов и влияет на исход инсульта [18, 67]. Есть данные, что показатели ЦВР ниже у пациентов с инфарктами ткани мозга по сравнению с группой контроля. Эту связь доказал анализ множественной логистической регрессии, установив значимость и для мужского пола, и для возраста. Кроме того, исследователи определили, что показатели ЦВР были ниже у пациентов с множественными лакунарными повреждениями по сравнению с единичными очагами, и нарушение ЦВР является независимым предиктором возникновения лакунарных инфарктов [67, 68]. Нарушение ЦВР может быть сопряжено с развитием микро- и макроангиопатий и утолщением интимо-медиального комплекса сонных артерий, то есть с факторами риска ССО [69].

В Российских и Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2018–2020 годов отмечено, что достижение целевых уровней АД сопряжено со снижением риска инсульта на 30–40%. Рекомендации опираются на достаточное количество доказательных исследований: HOPE [70], FEVER [71], PROGRESS [72], HYVET [73] и другие. Следует отметить, что не все антигипертензивные препараты обладают благоприятным влиянием на реактивность сосудов ГМ даже при достижении целевого уровня АД. Кроме того, исследования, оценивающие влияние антигипертензивной терапии препаратами одного класса на состояние ЦВР, имеют противоположные результаты, что, по-видимому, обусловлено не только разными методиками проведения нагрузочных проб (воспроизводимость теста, разная

природа стимулов), но и отличием в длительности терапии, применяемых дозах и фармакокинетических и фармакодинамических параметрах препаратов, а также наличием разных коморбидных состояний у обследуемой популяции пациентов. Так, в исследовании Ju-Hong Min и соавторов (2011) профилактический прием пропранолола в течение 2 месяцев приводил к снижению ЦВР ( $p < 0,01$ ) у пациентов с мигренью, но не оказывал значимого влияния на параметры ЦВР в группе контроля [74]. В работе О. Ю. Соколова и соавторов (2006) только терапия лизиноприлом и небивололом сопровождалась нормализацией показателей ЦВР у пациентов с АГ и постменопаузальным синдромом, в то время как амлодипин и метопролол не коррегировали имеющиеся нарушения ЦВР [75]. В нашем рандомизированном сравнительном проспективном исследовании влияния блокаторов рецепторов ангиотензина II (эпросартана, азилсартана и валсартана) на показатели ЦВР у пациентов с АГ ( $n = 43$ ) было установлено практически равное положительное влияние каждого из сартанов на показатели ЦВР и когнитивную функцию мозга [32, 76]. Равный эффект препаратов на показатели ЦВР был объясним соотносимым влиянием на положительную динамику АД и общим механизмом действия сартанов — блокадой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ослаблением механизмов вазоконстрикции и снижением активности симпатической нервной системы. У пациентов с сочетанием АГ и РА на фоне монотерапии лизиноприлом и индапамидом регистрировали улучшение параметров ЦВР. Блокаторы кальциевых каналов не оказывали значимого влияния на реактивность сосудов ГМ, а терапия бисопрололом была сопряжена с ухудшением показателей фаз резерва и ауторегуляции МК — уменьшением тестовой скорости изменения ЛСК с 0,10 [0,05; 0,19] до 0,08 [–0,01; 0,17]  $\text{см}/\text{с}^2$  ( $p = 0,032$ ) и ИВ ЛСК с 1,11 [0,95; 1,27] до 0,84 [0,78; 1,08] усл. ед. ( $p = 0,006$ ) [57, 77, 78].

Важным аспектом для практического здравоохранения является оценка безопасности немедикаментозного и медикаментозного лечения АГ, так как при стремлении привести уровень АД к средневозрастным популяционным значениям, без учета персонального диапазона ауторегуляторных и резервных возможностей пациента, возможно обеднение МК, что может стать ятрогенной причиной развития неврологического дефицита [79]. Так, ряд клинических исследований показал, что при управляемом понижении САД на 20 %, а диастолического АД — на 15 % уже происходит патологическое уменьшение МК, что связано с ростом риска развития нежелательных событий [80, 81].

Особое значение приобретает оценка возможностей ЦВР при лечении пациентов с резистентной АГ, так как прогноз для них по сравнению с пациентами с контролируемой АГ по данным проспективного (3,8 года) наблюдения 205750 пациентов хуже: риск ССО 2,6% против 1,9% ( $p < 0,01$ ). [82]. В наших исследованиях при резистентной АГ мы обнаружили более высокую частоту нарушений ЦВР, к которым мы отнесли сниженную или противоположно направленную от нормы реакцию сосудов на предъявляемую нагрузку: при гиперкапнии — у 84%, при гипероксии — у 90% обследуемых. Спустя 12 месяцев после лечения (ренальная денервация) произошла значительная трансформация состояния ЦВР со значимым сокращением количества противоположно направленных реакций вдвое при гипероксии (с 67% до 31%,  $p < 0,01$ ) и значимым увеличением числа пациентов с нормальным типом реакций при гиперкапнии (с 16% до 31%,  $\chi^2 = 6,26$ ,  $p = 0,012$ ) и гипероксии (с 10% до 32%,  $\chi^2 = 15,67$ ,  $p < 0,001$ ) [83]. Согласно рекомендациям по лечению инсультов, лечебные мероприятия в остром периоде должны быть направлены в первую очередь на восстановление механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения как одного из ключевых звеньев патогенеза цереброваскулярной катастрофы [84].

Оценка ЦВР приобретает особую значимость для диагностики уязвимости циркуляторно-метаболического обеспечения деятельности ГМ при воздействии вредных профессиональных факторов. Жизнь в особых условиях или работы горного спасателя, водолаза, подводника, пожарника и других профессий, которые сопряжены с экстремальными условиями изменения газового состава вдыхаемого воздуха (высокогорье, подводные и подземные работы и другое), подвергают значительному напряжению ауторегуляторные возможности МК [85–88], что делает оценку ЦВР просто необходимой, особенно если в этих условиях пациент живет или работает.

Доказательствами значимой роли оценки ЦВР в современных условиях служит наличие проспективного наблюдения (Long-term changes in dynamic cerebral autoregulation). Предметом анализа этого исследования было изучение типов и степени нарушений ЦВР, а также определение прогностической значимости и поиск новых маркеров риска мозговых катастроф при АГ [89].

### Заключение

Значение оценки ЦВР заключается не только в теоретическом изучении процессов регуляции церебрального кровотока, важных для понимания физиологии функционирования ГМ здорового человека и механизмов его повреждения и восстановле-

ния при патологических состояниях. Не менее важна возможность применения результатов исследования в клинической практике для диагностики латентной недостаточности мозгового кровообращения и срыва адаптационной способности обеспечения деятельности мозга в экстремальных условиях профессиональной деятельности и/или проживания (высокогорье, в космосе, шахтах и прочее). Это необходимо для своевременной реабилитации и профилактики серьезных ССО, персонального прогнозирования вероятности развития цереброваскулярных осложнений и остаточного мозгового дефицита после перенесенных мозговых катастроф, контроля безопасности и эффективности немедикаментозной (гиперкапнические тренировки, хирургические методы лечения) и медикаментозной терапии; персонализированного выбора антигипертензивных препаратов с позиции нейропротекции. Значимость результатов оценки ЦВР зависит от информативности, стандартизации и воспроизводимости методов ее исследования, выбора нагрузочного теста, комплекса показателей, отражающих в полной мере фазы и процессы ЦВР.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
2. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых [Электронный ресурс]. Российское кардиологическое общество; 2020. URL: [http://www.nap.edu/books/0309074029/html/https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic\\_rek\\_AG\\_2020.pdf](http://www.nap.edu/books/0309074029/html/https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf). [Clinical guidelines Hypertension in adults. Russian Cardiology Society; 2020. Available from: [http://www.nap.edu/books/0309074029/html/https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic\\_rek\\_AG\\_2020.pdf](http://www.nap.edu/books/0309074029/html/https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf). In Russian].
3. Ewen S, Mahfoud F, Böhm M. Blood pressure targets in the elderly: many guidelines, much confusion. *Eur Heart J.* 2019;40(25):2029–2031. doi:10.1093/eurheartj/ehz150
4. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels — updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2016;34(4):613–622. doi:10.1097/HJH.0000000000000881
5. Douros A, Tölle M, Ebert N, Gaedeke J, Huscher D, Kreutz R et al. Control of blood pressure and risk of mortality in a cohort of older adults: the Berlin Initiative Study. *Eur Heart J.* 2019;40(25):2021–2028. doi:10.1093/eurheartj/ehz071
6. Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукьянов М. М., Загребельный А. В., Дмитриева Н. А., Окшина Е. Ю. и др. Госпитальный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН): портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018;17(6):32–38. doi:10.15829/1728–8800-

- 2018-6-32-38. [Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukyanov MM, Zagrebelny AV, Dmitrieva NA, Okshina EYu et al. Hospital register of patients with acute cerebrovascular accident (REGION): characteristics of patient and outcomes of hospital treatment. *Cardiovasc Ther Prev*. 2018;17(6):32–38. doi:10.15829/1728-8800-2018-6-32-38. In Russian].
7. Ротарь О. П., Толкунова К. М., Солнцев В. Н., Ерина А. М., Бояринова М. А., Алиева А. С. и др. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках российской акции скрининга MMM19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3745. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3745. [Rotar OP, Tolkunova KM, Solntsev VN, Erina AM, Boyarinova MA, Alieva AS et al. May Measurement Month 2019: adherence to treatment and hypertension control in Russia. *Russ J Card*. 2020;25(3):3745. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3745. In Russian].
8. Зенков Л. Р., Ронкин М. А. Функциональная диагностика нервных болезней: руководство для врачей. Под ред. Л. Р. Зенкова, М. А. Ронкина. М.: Медпресс-информ, 2013. 488 с. [Zenkov LR, Ronkin MA. *Functional diagnosis of nerve diseases: a guide for doctors*. М.: Medpress-inform; 2013. 488 p. In Russian].
9. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics — 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):447–454. doi:10.1161/CIR.0000000000000366
10. Белкин А. А., Алашеев А. М., Инюшкин С. Н. Транскраниальная доплерография в интенсивной терапии: методическое руководство для врачей. Петрозаводск: ИнтелТек, 2006. 106 с. [Belkin AA, Alashev AM, Inyushkin SN. *Transcranial Doppler study in intensive care unit: a textbook*. Petrozavodsk: IntelTek, 2006. 106 p. In Russian].
11. Xiong L, Liu X, Shang T, Smielewski P, Donnelly J, Guo ZN et al. Impaired cerebral autoregulation: measurement and application to stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(6):520–531. doi:10.1136/jnnp-2016-314385
12. Zhang L, Pasha EP, Liu J, Xing CY, Cardim D, Tarumi T et al. Steady-state cerebral autoregulation in older adults with amnesic mild cognitive impairment: linear mixed model analysis. *J Appl Physiol*. 2020;129(2):377–385. doi:10.1152/jappphysiol.00193.2020
13. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957–967. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8
14. Meel-van den Abeelen AS, van Beek AH, Slump CH, Panerai RB, Claassen JA. Transfer function analysis for the assessment of cerebral autoregulation using spontaneous oscillations in blood pressure and cerebral blood flow. *Med Eng Phys*. 2014;36(5):563–575. doi:10.1016/j.medengphy.2014.02.001
15. Willie CK, Tzeng YC, Fisher JA, Ainslie PN. Integrative regulation of human brain blood flow. *J Physiol*. 2014;592(5):841–859. doi:10.1113/jphysiol.2013.268953
16. Larson J, Drew KL, Folkow LP, Milton SL, Park TJ. No oxygen? No problem! Intrinsic brain tolerance to hypoxia in vertebrates. *J Exp Biol*. 2014;217(Pt7):1024–1039. doi:10.1242/jeb.085381
17. Ni XS, Horner S, Fazekas F, Niederkorn K. Serial transcranial Doppler sonography in ischemic strokes in middle cerebral artery territory. *J Neuroimaging*. 1994;4(4):232–236. doi:10.1111/jon199444232
18. Markus H, Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain*. 2001;124(Pt 3):457–467. doi:10.1093/brain/124.3.457
19. Carrera E, Lee LK, Giannopoulos S, Marshall RS. Cerebrovascular reactivity and cerebral autoregulation in normal subjects. *J Neurol Sci*. 2009;285(1–2):191–194. doi:10.1016/j.jns.2009.06.041
20. Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Церебральное кровообращение и артериальное давление. М.: Реальное время, 2004. 304 с. [Lelyuk, VG, Lelyuk SE. *Cerebral circulation and blood pressure*. М.: Real time, 2004. 304 p. In Russian].
21. Rosenberg AJ, Schroeder EC, Grigoriadis G, Wee SO, Bunsawat K, Heffernan KS et al. Aging reduces cerebral blood flow regulation following an acute hypertensive stimulus. *J Appl Physiol*. 2020;128(5):1186–1195. doi:10.1152/jappphysiol.00137.2019
22. Kim T, Richard Jennings J, Kim SG. Regional cerebral blood flow and arterial blood volume and their reactivity to hypercapnia in hypertensive and normotensive rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(3):408–414. doi:10.1038/jcbfm.2013.197
23. Куликов В. П. Основы ультразвукового исследования сосудов: руководство. Под ред. В. П. Куликова. М.: Видар, 2015. 387 с. [Kulikov VP. *Basics of ultrasound examination of blood vessels: a guide*. М.: Vidar, 2015. 387 p. In Russian].
24. Shen Q, Duong TQ. Magnetic resonance imaging of cerebral blood flow in animal stroke models. *Brain Circ*. 2016;2(1):20–27. doi:10.4103/2394-8108.178544
25. Claassen JA, Meel-van den Abeelen AS, Simpson DM, Panerai RB. International Cerebral Autoregulation Research Network (CARNet). Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation: a white paper from the International cerebral autoregulation research network. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(4):665–680. doi:10.1177/0271678X15626425
26. Tan CO. Defining the characteristic relationship between arterial pressure and cerebral flow. *J Appl Physiol*. 2012;113(8):1194–1200. doi:10.1152/jappphysiol.00783.2012
27. Maasackers CM, Melis RJJ, Kessels RPC, Gardiner PA, Olde Rikkert MGM, Thijssen DHJ et al. The short-term effects of sedentary behaviour on cerebral hemodynamics and cognitive performance in older adults: a cross-over design on the potential impact of mental and/or physical activity. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):76. doi:10.1186/s13195-020-00644-z
28. Xue LL, Wang F, Niu RZ, Tan YX, Liu J, Jin Y et al. Offspring of rats with cerebral hypoxia-ischemia manifest cognitive dysfunction in learning and memory abilities. *Neural Regen Res*. 2020;15(9):1662–1670. doi:10.4103/1673-5374.276359
29. Brassard P, Ferland-Dutil H, Smirl JD, Paquette M, Le Blanc O, Malenfant S et al. Evidence for hysteresis in the cerebral pressure-flow relationship in healthy men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017;312(4): H701–H704. doi:10.1152/ajpheart.00790.2016
30. Воронков А. В., Лысенко А. С. Метод определения верхнего предела ауторегуляции мозгового кровообращения у крыс. *Фармация и фармакология*. 2018;6(5):488–498. doi:10.19163/2307-9266-2018-6-5-488-498. [Voronkov AV, Lysenko AS. Method for determining the upper limit of cerebral autoregulation in rats. *Pharmacy and Pharmacology*. 2018;6(5):488–498. doi:10.19163/2307-9266-2018-6-5-488-498
31. . In Russian]. Коеп JL, Barker AR, Banks R, Banger RR, Sansum KM, Weston ME et al. The Reliability of a breath-hold protocol to determine cerebrovascular reactivity in adolescents. *J Clin Ultrasound*. 2020. doi:10.1002/jcu.22891
32. Рипп Т. М. Нарушения реактивности артерий: комплексные методы оценки и возможности коррекции, органопротективные эффекты симпатической денервации почек у пациентов с артериальной гипертензией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2017. 49 с. [Ripp TM. *Arterial reactivity disorders: complex assessment methods and correction possibilities,*

- protective effects of sympathetic renal denervation in patients with arterial hypertension: dissert. abstract ... doctors of medical sciences. Tomsk. 2017. 49 p. In Russian].
33. Fierstra J, Sobczyk O, Battisti-Charbonney A, Mandell DM, Poulblanc J, Crawley AP et al. Measuring cerebrovascular reactivity: what stimulus to use? *J Physiol.* 2013;591(23):5809–5821. doi:10.1113/jphysiol.2013.259150
  34. Рипп Т. М., Мордовин В. Ф., Рипп Е. Г., Реброва Н. В., Семке Г. В., Пекарский С. Е. и др. Комплексная оценка параметров цереброваскулярной реактивности. *Сибирский медицинский журнал.* 2016;31(1):12–17. doi:10.29001/2073-8552-2016-31-1-12-17. [Ripp TM, Mordovin VF, Ripp EG, Rebrova NV, Semke GV, Pekarsky SE et al. Comprehensive evaluation of cerebral vascular reserve parameters. *Siberian Med J.* 2016;31(1):12–17. doi:10.29001/2073-8552-2016-31-1-12-17. In Russian].
  35. Vishram JK, Borglykke A, Andreassen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jørgensen T et al. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MONica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension.* 2012;60(5):1117–1123. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201400
  36. Burma JS, Copeland P, Macaulay A, Khatra O, Smirl JD. Comparison of diurnal variation, anatomical location, and biological sex within spontaneous and driven dynamic cerebral autoregulation measures. *Physiol Rep.* 2020;8(11):e14458. doi:10.14814/phy2.14458
  37. Reinhard M, Schwarzer G, Briel M, Altamura C, Palazzo P, King A et al. Cerebrovascular reactivity predicts stroke in high-grade carotid artery disease. *Neurology.* 2014;83(16):1424–1431. doi:10.1212/WNL.0000000000000888
  38. Ohashi N, Isobe S, Ishigaki S, Yasuda H. Circadian rhythm of blood pressure and the renin-angiotensin system in the kidney. *Hypertens Res.* 2017;40(5):413–422. doi:10.1038/hr.2016.166
  39. Zeng L, Zhang Z, Wang X, Tu S, Ye F. Correlations of circadian rhythm disorder of blood pressure with arrhythmia and target organ damage in hypertensive patients. *Med Sci Monit.* 2019;25:7808–7812. doi:10.12659/MSM.919328
  40. Zhang H, Cui Y, Zhao Y, Dong Y, Wang J, Duan D et al. Association of circadian rhythm of blood pressure and cerebral small vessel disease in community-based elderly population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019;74(8):1322–1330. doi:10.1093/gerona/gly212
  41. Birns J, Jarosz J, Markus HS, Kalra L. Cerebrovascular reactivity and dynamic autoregulation in ischaemic subcortical white matter disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(10):1093–1098. doi:10.1136/jnnp.2009.174607
  42. Brooks SD, DeVallance E, d'Audiffret AC, Frisbee SJ, Tabone LE, Shrader CD et al. Metabolic syndrome impairs reactivity and wall mechanics of cerebral resistance arteries in obese Zucker rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309(11):H1846–H1859. doi:10.1152/ajpheart.00691.2015
  43. Nealon RS, Howe PR, Jansen L, Garg M, Wong RH. Impaired cerebrovascular responsiveness and cognitive performance in adults with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2017;31(2):462–467. doi:10.1016/j.jdiacomp.2016.06.025
  44. Ryan CM, Battisti-Charbonney A, Sobczyk O, Duffin J, Fisher J. Normal hypercapnic cerebrovascular conductance in obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2014;190:47–53. doi:10.1016/j.resp.2013.09.003
  45. Jiménez Caballero PE, Coloma Navarro R, Segura Martín T, Ayo Martín O. Cerebral hemodynamic changes at basilar artery in patients with obstructive sleep apnea syndrome. A case-control study. *Acta Neurol Scand.* 2014;129(2):80–84. doi:10.1111/ane.12156
  46. Badrov MB, Barak OF, Mijacika T, Shoemaker LN, Borrell LJ, Lojpur M et al. Ventilation inhibits sympathetic action potential recruitment even during severe chemoreflex stress. *J Neurophysiol.* 2017;118(5):2914–2924. doi:10.1152/jn.00381.2017
  47. Bain AR, Ainslie PN, Hoiland RL, Barak OF, Cavar M, Drvis I et al. Cerebral oxidative metabolism is decreased with extreme apnoea in humans; impact of hypercapnia. *J Physiol.* 2016;594:5317–5328. doi:10.1113/JP272404
  48. Bain AR, Drvis I, Dujic Z, MacLeod DB, Ainslie PN. Physiology of static breath holding in elite apneists. *Exp Physiol.* 2018;103(5):635–651. doi:10.1113/EP086269
  49. Marincowitz C, Genis A, Goswami N, De Boever P, Nawrot TS, Strijdom H. Vascular endothelial dysfunction in the wake of HIV and ART. *FEBS J.* 2019;286(7):1256–1270. doi:10.1111/febs.14657
  50. Jiménez Caballero PE, Coloma Navarro R, Segura Martín T, Ayo Martín O. Cerebral hemodynamic changes at basilar artery in patients with obstructive sleep apnea syndrome. A case-control study. *Acta Neurol Scand.* 2014;129(2):80–84. doi:10.1111/ane.12156
  51. Wiseman SJ, Ralston SH, Wardlaw JM. Cerebrovascular disease in rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2016;47(4):943–950. doi:10.1161/STROKEAHA.115.012052
  52. Low A, Mak E, Rowe JB, Markus HS, O'Brien JT. Inflammation and cerebral small vessel disease: a systematic review. *Ageing Research Reviews.* 2019;53:100916. doi:10.1016/j.arr.2019.100916
  53. Lindsberg PJ, Grau AJ. Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke. *Stroke.* 2003;34(10):2518–2532. doi:10.1161/01.STR.0000089015.51603.CC
  54. Wiseman S, Marlborough F, Doubal F, Webb DJ, Wardlaw J. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis.* 2014;37(1):64–75. doi:10.1159/000356789
  55. Chen YR, Hsieh FI, Lien LM, Hu CJ, Jeng JS, Peng GS et al. Rheumatoid arthritis significantly increased recurrence risk after ischemic stroke/transient ischemic attack. *J Neurol.* 2018;265(8):1810–1818. doi:10.1007/s00415-018-8885-9
  56. Реброва Н. В., Анисимова Е. А., Саркисова О. Л., Мордовин В. Ф., Карпов Р. С., Рипп Т. М. и др. Реактивность сосудов головного мозга у больных ревматоидным артритом в сочетании с гипертонией и без нее. *Терапевтический архив.* 2015;87(4):24–29. doi:10.17116/terarkh201587424-2. [Rebrova NV, Anisimova EA, Sarkisova OL, Mordovin VF, Karpov RS, Ripp TM et al. Cerebrovascular reactivity in patients with rheumatoid arthritis concurrent with and without hypertension. *Ter Arkh.* 2015;87(4):24–29. doi:10.17116/terarkh201587424-2. In Russian].
  57. Саркисова О. Л. Эффективность и переносимость терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и блокатором кальциевых каналов у больных артериальной гипертонией в сочетании с ревматоидным артритом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2018. 23 с. [Sarkisova OL. Efficacy and tolerability of therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a calcium channel blocker in patients with arterial hypertension in combination with rheumatoid arthritis: dissert. abstract ... candidate of medical sciences. Tomsk, 2018. 23 p. In Russian].
  58. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *Br Med J.* 2018;361: k1036. doi:10.1136/bmj.k1036
  59. Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E et al. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *J Am Med Assoc.* 2000;283(16):2122–2127. doi:10.1001/jama.283.16.2122
  60. Hockel K, Diedler J, Steiner J, Birkenhauer U, Ernemann U, Schuhmann MU. Effect of intra-arterial and intravenous nimodipine

therapy of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage on cerebrovascular reactivity and oxygenation. *World Neurosurg.* 2017;101:372–378. doi:10.1016/j.wneu.2017.02.014

61. Webb AJS, Paolucci M, Mazzucco S, Li L, Rothwell PM, Oxford Vascular Study Phenotyped Cohort. Confounding of cerebral blood flow velocity by blood pressure during breath holding or hyperventilation in transient ischemic attack or stroke. *Stroke.* 2020;51(2):468–474. doi:10.1161/STROKEAHA.119.027829

62. Lemke H, de Castro AG, Schlattmann P, Heuser I, Neu P. Cerebrovascular reactivity over time-course — from major depressive episode to remission. *J Psychiatr Res.* 2010;44(3):132–136. doi:10.1016/j.jpsychires.2009.06.010

63. Wali Y, Kini V, Yassin MA. Distribution of sickle cell disease and assessment of risk factors based on transcranial Doppler values in the Gulf region. *Hematology.* 2020;25(1):55–62. doi:10.1080/16078454.2020.1714113

64. Lou M, Ding J, Hu B, Zhang Y, Li H, Tan Z et al. Chinese stroke association guidelines for clinical management of cerebrovascular disorders. *Stroke Vasc Neurol.* 2020;5(3):260–269. doi:10.1136/svn-2020-000355

65. Switzer AR, Cheema I, McCreary CR, Zwiers A, Charlton A, Alvarez-Veronesi A et al. Cerebrovascular reactivity in cerebral amyloid angiopathy, Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology.* 2020;95(10):e1333–e1340. doi:10.1212/WNL.00000000000010201

66. Burrage E, Marshall KL, Santanam N, Chantler PD. Cerebrovascular dysfunction with stress and depression. *Brain Circ.* 2018;4(2):43–53. doi:10.4103/bc.bc\_6\_18

67. Marstrand JR, Garde E, Rostrop E, Ring P, Rosenbaum S, Mortensen EL et al. Cerebral perfusion and cerebrovascular reactivity are reduced in white matter hyperintensities. *Stroke.* 2002;33(4):972–976. doi:10.1161/01.str.0000012808.81667.4b

68. Sam K, Crawley AP, Poulblanc J, Conklin J, Sobczyk O, Mandell DM et al. Vascular dysfunction in leukoaraiosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37(12):2258–2264. doi:10.3174/ajnr.A4888

69. Siró P, Molnár C, Katona E, Antek C, Kollár J, Settakis G et al. Carotid intima-media thickness and cerebrovascular reactivity in long-term type 1 diabetes mellitus. *J Clin Ultrasound.* 2009;37(8):451–456. doi:10.1002/jcu.20617

70. Sleight P, Yusuf S, Pogue J, Tsuyuki R, Diaz R, Probstfield J. Blood-pressure reduction and cardiovascular risk in HOPE study. *Lancet.* 2001;358(9299):2130–2131. doi:10.1016/S0140-6736(01)07186-0

71. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens.* 2005;23(12):2157–2172. doi:10.1097/01.hjh.0000194120.42722.ac

72. Rezaiefar P, Pottie K. Blood pressure and secondary prevention of strokes. How low should we go? Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Can Fam Physician.* 2002;48:1625–1629.

73. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358(18):1887–1898. doi:10.1056/NEJMoa0801369

74. Min J-H, Kwon H-M, Nam H. The effect of propranolol on cerebrovascular reactivity to visual stimulation in migraine. *J Neurol Sci.* 2011;305(1–2):136–138. doi:10.1016/j.jns.2011.02.020

75. Соколов О. Ю., Харахашян А. В. Оценка влияния антигипертензивных средств на показатели ауторегуляции мозгового кровотока как основа оптимального выбора препарата с позиции нейропротекции. *Биомедицина.* 2006;2:102–104. [Sokolov OYu, Kharakhashyan AV. The evaluation of antihypertensive drug effects on indexes of cerebral bloodstream autoregu-

lation and optimal combination of drugs in the context of neuroprotection. *J Biomed.* 2006;2:102–104. In Russian].

76. Рипп Т. М., Мордовин В. Ф., Карпов Р. С. Нарушение процессов цереброваскулярной регуляции и когнитивной функции у пациентов с артериальной гипертензией, возможности коррекции антагонистом рецепторов к ангиотензину II. *Артериальная гипертензия.* 2010;16(5):504–510. doi:10.18705/1607-419X-2010. [Ripp TM, Mordovin VF, Karpov RS. Impairment of cerebrovascular regulation and of cognitive function in hypertensive patients: A possibility for correction by angiotensin II receptor blocker. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2010;16(5):504–510. doi:10.18705/1607-419X-2010. In Russian].

77. Саркисова О. Л., Реброва Н. В., Рипп Т. М., Богомолова И. И., Анисимова Е. А., Мордовин В. Ф. и др. Влияние терапии лизиноприлом на суточный профиль артериального давления и цереброваскулярную реактивность у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом. *Сибирский медицинский журнал.* 2017;32(1):23–28. doi:10.29001/2073-8552-2017-32-1-23-28. [Sarkisova OL, Rebrova NV, Ripp TM, Bogomolova II, Anisimova EA, Mordovin VF et al. Effect of lisinopril on blood pressure and cerebrovascular reactivity in hypertensive patients with rheumatoid arthritis. *Siberian Med J.* 2017;32(1):23–28. doi:10.29001/2073-8552-2017-32-1-23-28. In Russian].

78. Богомолова И. И., Реброва Н. В., Саркисова О. Л., Рипп Т. М., Мордовин В. Ф. Влияние монотерапии индапамидом и бисопрололом на реактивность сосудов головного мозга у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и ревматоидного артрита. *Сибирский медицинский журнал.* 2019;34(3):122–128. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-3-122-128. [Bogomolova II, Rebrova NV, Sarkisova OL, Ripp TM, Mordovin VF. Effect of indapamide and bisoprolol monotherapy on cerebrovascular reactivity in hypertensive patients with rheumatoid arthritis. *Siberian Med J.* 2019;34(3):122–128. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-3-122-128. In Russian].

79. de Jong DLK, Tarumi T, Liu J, Zhang R, Claassen JAHR. Lack of linear correlation between dynamic and steady-state cerebral autoregulation. *J Physiol.* 2017;595(16):5623–5636. doi:10.1113/JP274304

80. Rostamian S, de Haan S, van der Grond J, van Buchem MA, Ford I, Jukema JW et al. Cognitive function in dementia-free subjects and survival in old age: the PROSPER Study. *Am J Med.* 2019;132(12):1466–1474.e4. doi:10.1016/j.amjmed.2019.06.001

81. Гераскина Л. А. Хронические цереброваскулярные заболевания при артериальной гипертензии: кровоснабжение мозга, центральная гемодинамика и функциональный сосудистый резерв: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. 48 с. [Geraskina LA. Chronic cerebrovascular diseases in arterial hypertension: blood supply to the brain, central hemodynamics and functional vascular reserve: PhD, DSc thesis. M., 2008. 48 p. In Russian].

82. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation.* 2012;125(13):1635–1642. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064

83. Рипп Т. М., Мордовин В. Ф., Попов С. В. Перспективы новых методов лечения артериальной гипертензии, органопротективные и репаративные эффекты ренальной денервации. Томск: НИИ Кардиологии, Томский НИМЦ. 2019. 168 с. [Ripp TM, Mordovin VF, Popov SV. Prospects of new treatments for arterial hypertension. Organoprotective and reparative effects of renal denervation. Tomsk: Cardiology Research Institute, Tomsk: National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. 2019. 168 p. In Russian]. ISBN978-5-6062745-2-1.

84. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K et al. Guidelines for the early management

of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12): e344-e418. doi:10.1161/STR.0000000000000211

85. Bailey DM, Brugniaux JV, Filipponi T, Marley CJ, Stacey B, Soria R et al. Exaggerated systemic oxidative-inflammatory-nitrosative stress in chronic mountain sickness is associated with cognitive decline and depression. *J Physiol*. 2019;597(2):611–629. doi:10.1113/JP276898

86. Bain AR, Ainslie PN, Hoiland RL, Barak OF, Drvis I, Stembridge M et al. Competitive apnea and its effect on the human brain: focus on the redox regulation of blood-brain barrier permeability and neuronal-parenchymal integrity. *FASEB J*. 2018;32(4):2305–2314. doi:10.1096/fj.201701031R

87. Moir ME, Klassen SA, Al-Khazraji BK, Woehrle E, Smith SO, Matuszewski BJ et al. Impaired dynamic cerebral autoregulation in trained breath-hold divers. *J Appl Physiol*. 2019;126(6):1694–1700. doi:10.1152/jappphysiol.00210.2019

88. Willie CK, Ainslie PN, Drvis I, MacLeod DB, Bain AR, Madden D et al. Regulation of brain blood flow and oxygen delivery in elite breath-hold divers. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(1):66–73. doi:10.1038/jcbfm.2014.170

89. Brodie FG, Panerai RB, Foster S, Evans DH, Robinson TG. Long-term changes in dynamic cerebral autoregulation: a 10 years follow up study. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2009;29(5):366–371. doi:10.1111/j.1475-097X.2009.00880.x

#### **Информация об авторах**

Рипп Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Симуляционно-аккредитационный центр ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5898-0361, e-mail: ripp@cardio-tomsk.ru;

Реброва Наталья Васильевна — научный сотрудник отделения артериальных гипертензий Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3294-6568, e-mail: rebrova2009@mail.ru.

#### **Author information**

Tatiana M. Ripp, MD, PhD, Associate Professor, Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Simulation and Accreditation Centre, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-5898-0361, e-mail: ripp@cardio-tomsk.ru;

Natalia V. Rebrova, MD, PhD, Researcher, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Associate Professor, Department of Faculty Therapy with the Course of Clinical Pharmacology, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0002-3294-6568, e-mail: rebrova2009@mail.ru.