

КЛИНИЧЕСКАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ: НОВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ, ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

УДК 616.8-092:612.824:616-71

В. П. Куликов, М. А. Дическул, С. В. Засорин, Р. И. Кирсанов, Д. В. Кузнецова, Ю. В. Смирнова, П. П. Трегуб
ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул

Обзор посвящен новым патофизиологическим закономерностям и методам диагностики, профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения. Представлены оригинальные методики оценки гемодинамической и функциональной значимости деформации и стенозирования сонных артерий, церебральной венозной дисциркуляции, цереброваскулярной реактивности, дифференцирования гипоплазии и спазма позвоночной артерии, прогнозирования осложнения атеросклеротических бляшек, доплерографической оценки винтового движения крови в сонных артериях. Презентованы перспективный метод и прибор для профилактики и реабилитации инсульта, основанные на создании в организме гиперкапнической гипоксии.

Ключевые слова: цереброваскулярная реактивность, инсульт, атеросклероз, деформация, гипоплазия, спазм, сонная и позвоночная артерии, гипоксия, гиперкапния

Введение

Эта статья обобщает научные результаты примерно двадцатилетнего продвижения сотрудников кафедры патофизиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Алтайского медицинского университета, а также тех, кто сотрудничал с нами, не работая на кафедре, по пути установления патофизиологических закономерностей нарушений мозгового кровообращения (НМК) и разработки на этой основе методик для их диагностики, профилактики и лечения. Акцент сделан на прикладной аспект этих исследований. Поэтому статья прежде всего адресована коллегам-клиницистам, практическим врачам с надеждой на сотрудничество в клиническом продвижении разработанных нами методик.

Для удобства восприятия материал статьи разбит на 9 разделов. Два из них посвящены патологической деформации внутренних сонных артерий, два – их атеросклеротическому поражению, еще два – артериовенозной церебральной реактивности с акцентом на дифференцировку различных патогенетических вариантов расстройств церебрального артериального притока и венозного оттока. Два раздела посвящены гиперкапнии как важному диагностическому инструменту оценки цереброваскулярной функции и очень перспективному средству эффективной профилактики и лечения НМК. Для этой цели нами был разработан и запущен в серийное производство инновационный медицинский прибор, основанный на за-

The review is devoted to new pathophysiological regularities and methods of diagnosis, prevention and treatment of cerebral circulation disorders. Presented original methodology for assessing the hemodynamic and functional significance of deformation and stenosis of the carotid arteries, cerebral venous circulatory distress, cerebrovascular reactivity, differentiation and hypoplastic vertebral artery spasm, predicting complications of atherosclerotic plaques, dopplerographic assessment spiral motion of blood in the carotid arteries. Presented a perspective method and device for prevention and rehabilitation of stroke, based on modeling in the organism of hypercapnic hypoxia.

Keywords: cerebrovascular reactivity, stroke, atherosclerosis, deformity, hypoplasia, spasm, carotid and vertebral arteries, hypoxia, hypercapnia

патентованных технических решениях, лечебно-диагностический комплекс «Карбоник». И, наконец, один раздел посвящен принципиально новому и перспективному направлению – изучению закономерностей винтового движения крови в норме и при патологии. Нам удалось разработать доплерографическую методику его оценки, которая, мы надеемся, позволит улучшить диагностику НМК. Многие детали, не вошедшие в эту статью, но иногда очень важные для практической медицины, подробно изложены во втором издании руководства «Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний» [1], по которому многим и известна наша команда.

Среди авторов статьи указаны только те, кто непосредственно участвовал в ее написании. Фамилии тех, кто делал дело на этом трудном и захватывающем пути и кому авторы безмерно благодарны, можно увидеть в списке литературы.

1. Этиология патологической извитости внутренних сонных артерий – ангиодисплазия с наследственной предрасположенностью, ассоциированной с геном транскрипционного фактора Sp4

Согласно распространенным представлениям волнообразная деформация ВСА без острых углов (tortuosity) и петлеобразование (coiling) являются врожденными, а перегиб артерии (kinking) – приобретенным [2]. Ультразвуковая картина распространенных деформаций ВСА показана на рисунке 1.



Рисунок 1. С-образная (А), S-образная (Б) и петлеобразная (В) деформация ВСА в режиме цветового доплеровского картирования

Нами были проведены исследования, направленные на установление роли наследственной предрасположенности к патологической извитости (ПИ) ВСА [3]. Была обследована 61 семья, где имелись дети с ранее обнаруженной ПИ ВСА, всего 260 человек. В 33 семьях (54%) ПИ ВСА была обнаружена у ближайших родственников пробанда. Чаще эта аномалия встречалась у матерей (51,5%) и у бабушек (33,3%). Реже ПИ ВСА обнаруживалась у отцов и дедушек по материнской линии. Почти в 36% случаев ПИ ВСА чаще всего встречалась у матери и сына, тогда как у матери и дочери – только в 15%. Генеалогический анализ показал, что в большинстве семей патологический признак извитой ВСА подчинялся закону Менделя. Аутосомно-доминантный тип наследования ПИ ВСА отмечался в 38% семей, аутосомно-рецессивный – в 39% семей. Эмпирический риск для sibсов составил 39,4%.

Эти данные побудили нас к поиску молекулярно-генетических маркеров, ответственных за формирование патологической извитости внутренней сонной артерии. Был проведен анализ частот генотипов и аллелей генов транскрипционного фактора Sp4 (A80807T), ангиотензин-превращающего фермента ACE (I/D), метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR (C677T) в группе с ПИ ВСА и контрольной группе. Установлена ассоциация полиморфизма A80807T гена транскрипционного фактора Sp4 с патологической извитостью внутренних сонных артерий [4]. Вероятность иметь ПИ ВСА у гомозигот А/А по сравнению с носителями двух других генотипов (А/Т и Т/Т) в 1,64 раза выше (95% доверительный интервал 1,018–2,647, $p=0,042$). При анализе ассоциации распределения частот генотипов и аллелей I/D полиморфизма гена ACE и С/Т полиморфизма гена MTHFR с наличием ПИ ВСА и в популяции в целом статистически значимых различий не обнаружено ($p=0,52$).

При клиническом осмотре 678 детей с ПИ ВСА в 100% случаев отмечались фенотипические маркеры соединительно-тканной дисплазии [5]. Доминировали изменения со стороны костно-мышечной системы, что подтверждалось данными рентгенологического обследования. В 52,2% случаев у этих детей были изменения со стороны органа зрения, такие как амблиопия, аномалии рефракции, ангиодистония сетчатки, частичная атрофия зрительных нервов. В подавляющем большинстве случаев (77,4%) у детей с ПИ ВСА выявлялась патология сердца: нарушения ритма и проводимости, нарушение вегетативной регуляции с преобладанием адренергической активности и повышенной реактивностью. Малые аномалии сердца встречались у 72,5%

детей, среди которых доминировали единичные и множественные ложные хорды левого желудочка (54,2%), пролапс митрального клапана встречался у 16,7% детей с ПИ ВСА. В 100% случаев у детей с ПИ ВСА было выявлено снижение среднего объема тромбоцитов при нормальном их количестве, у части пациентов отмечалось снижение адгезивной и агрегационной функции тромбоцитов (тромбоцитопатия), что, как известно, рассматривается как проявления единого синдрома дисплазии соединительной ткани.

Таким образом, проведенные генеалогические и молекулярно-генетические исследования, а также отчетливая связь ПИ ВСА с недифференцированными формами мезенхимальных дисплазий позволяют считать, что ПИ ВСА является врожденной патологией – ангиодисплазией с наследственной предрасположенностью.

2. Критерии гемодинамической и функциональной значимости патологической извитости ВСА

Проведенные нами исследования [6; 7] показали, что типичные изменения гемодинамики в зоне патологической извитости ВСА представлены градиентом скорости кровотока по длине извитой артерии с ее увеличением на 30% и более в зоне наибольшей деформации сосуда и снижением в дистальном направлении более чем на 20% по отношению к проксимальному участку (рисунок 2); дезорганизацией потока крови в зоне ангуляции в виде увеличения спектрального расширения; наличием асимметрии пиковой скорости кровотока в дистальном участке извитой артерии по сравнению с аналогичным участком неизмененной контрлатеральной ВСА.

Локальные нарушения гемодинамики в зоне извитости являются непосредственной причиной нарушений кровотока в интракраниальных артериях [6]. На это указывают данные корреляционного анализа. Так, осевой градиент пиковой скорости кровотока в извитой ВСА отрицательно коррелятивно связан с величиной этой скорости в СМА и ее приростом при гиперкапнии ($r = -0,63$, $p < 0,05$) и положительно – с величиной падения пиковой скорости в СМА при компрессии ОСА ($r = +0,58$, $p < 0,05$). Прирост пиковой ЛСК в месте наибольшей деформации ВСА положительно коррелятивно связан с величиной межполушарной асимметрии этой скорости в СМА ($r = +0,48$, $p < 0,05$). Эти данные указывают на непосредственную связь локальных нарушений гемодинамики в извитой артерии и особенно величины снижения пиковой линейной скорости крово-

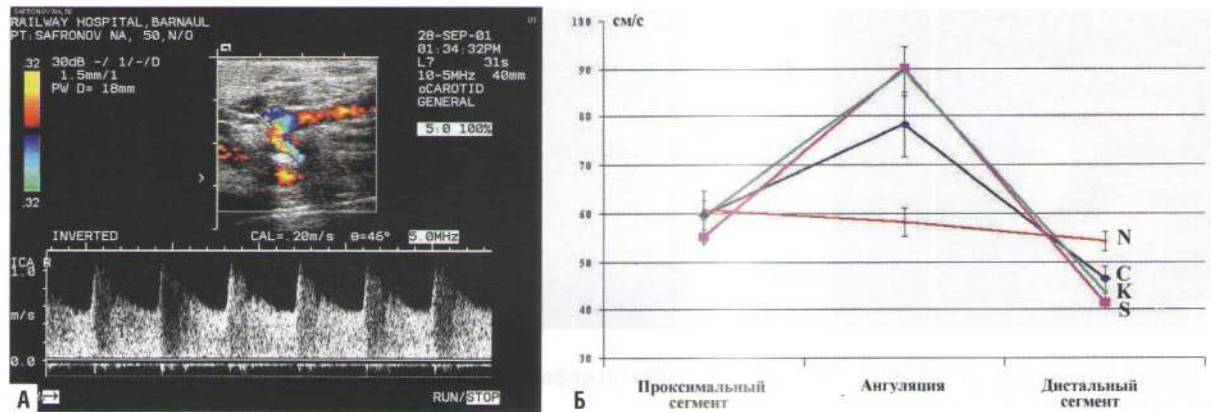


Рисунок 2. А – турбулентия кровотока в зоне деформации ВСА. Б – пиковая систолическая скорость кровотока при патологической извитости ВСА: С – С-образная извитость; S – S-образная извитость; К – петлеобразная извитость; N – интактная ВСА

тока по длиннику извитого сосуда с нарушениями мозгового кровообращения в виде межполушарной асимметрии скорости кровотока, снижения функционального и коллатерального резервов мозгового кровообращения.

Следовательно, локальные нарушения гемодинамики в зоне извитой ВСА вызывают изменения интракраниального кровообращения, наиболее типичными среди которых являются снижение реактивности мозговых сосудов на гиперкапнию на стороне поражения и наличие межполушарной асимметрии скорости кровотока в СМА со снижением на стороне поражения. Особенностью двухсторонних извитостей является снижение функционального и коллатерального резервов мозгового кровообращения в обоих полушариях. Кроме того, при патологической извитости ВСА нарушается ауторегуляция мозгового кровообращения по артериальному давлению [8].

До недавнего времени патогенез нарушений мозгового кровообращения при патологической извитости ВСА ассоциировался исключительно с

гемодинамическим механизмом. Мы предположили возможную роль в патогенезе НПМ при ПИ ВСА эмболической причины. Это предположение базируется на том, что при ПИ ВСА одновременно присутствует несколько факторов, способствующих тромбообразованию и церебральной эмболии: турбулентия кровотока в зоне деформации ВСА, дегенеративные изменения стенки ВСА в зоне деформации с повреждением эндотелия, соединительно-тканная дисплазия с нарушением тромбоцитарного гемостаза. Транскраниальное доплеровское исследование с детекцией церебральной микроэмболии в средней мозговой артерии у взрослых и детей без признаков атеросклероза сонных артерий и кардиальной эмболии выявило [9] наличие у них микроэмболических сигналов (МЭС), что прямо указывает на участие микроэмболии в патогенезе НМК при ПИ ВСА (рисунок 3). Существенным фактом, подтверждающим деформацию ВСА в качестве источника церебральной эмболии, является то, что во всех случаях односторонней деформации ВСА МЭС регистрировались на стороне деформации.

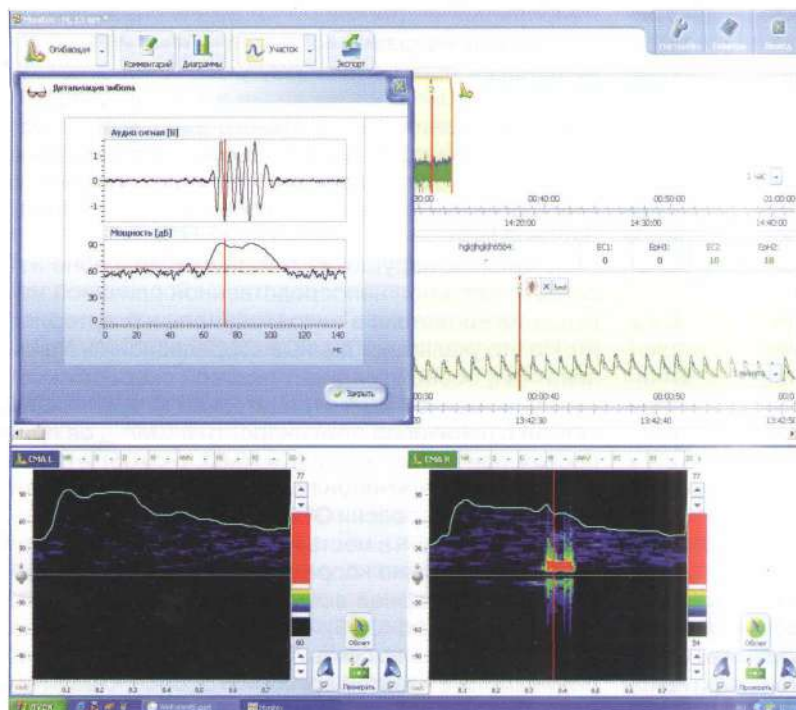


Рисунок 3. Микроэмболический сигнал из СМА справа у пациента М., 13 лет, с S-образной ПИ ВСА справа и С-образной ПИ ВСА слева. В левом верхнем углу показаны характеристики аудиосигнала и мощности спектрограммы

Снижение скорости кровотока в бассейне ВСА и церебральная микроэмболия при патологической извитости являются причиной различных нарушений функций головного мозга. Комплексное нейрофизиологическое исследование выявило выраженные нарушения функционального состояния мозга у детей при ПИ ВСА [10; 11], что проявляется изменением биоэлектрической активности мозга в подавляющем большинстве случаев (85%) в виде диффузных изменений корковой ритмики, признаков функциональной незрелости коры, пароксизмальной активности, очагов патологической активности (рисунок 4). У детей с ПИ ВСА, имевших указание в анамнезе на эпилептические припадки, на ЭЭГ была зарегистрирована эпилептиформная активность (рисунок 4). Гемодинамически незначимые деформации ВСА сопровождалась изменениями биоэлектрической активности в меньшем числе случаев (17%) в виде легких диффузных изменений.

Исследование состояния пирамидного тракта ме-

тодом магнитной стимуляции выявило у половины детей с ПИ ВСА увеличение времени центрального моторного проведения (ВЦМП) в среднем на 10%, что свидетельствует о замедлении проведения возбуждения по пирамидному тракту (рисунок 5). В процессе проведения магнитной стимуляции в проекции моторной коры для появления вызванного моторного ответа у детей с ПИ ВСА необходимо увеличение мощности магнитного стимула до максимальных значений (рисунок 5). Однако при стимуляции аксонов корешков спинного мозга мощность магнитного стимула не отличалась от таковой у здоровых детей. Это свидетельствует об увеличении порога возбудимости мотонейронов коры головного мозга у детей с ПИ ВСА в среднем на 30% по сравнению со здоровыми детьми. Снижение возбудимости корковых мотонейронов было характерно для большинства детей (87%) с ПИ ВСА. Гемодинамически незначимые деформации ВСА не сопровождалась изменениями функционального состояния пирамидного тракта.



Рисунок 4. Электроэнцефалограмма при патологической извитости ВСА

Примечание. Слева – диффузные изменения биоэлектрической активности мозга у ребенка, 12 лет, с двухсторонней ПИ ВСА. Справа – очаг эпилептиформной активности в центрально-теменной области правого полушария у девочки Т., 9 лет, с правосторонней ПИ ВСА; с 1 по 16 – каналы регистрации электроэнцефалограммы при биполярном отведении по международной системе «10-20»

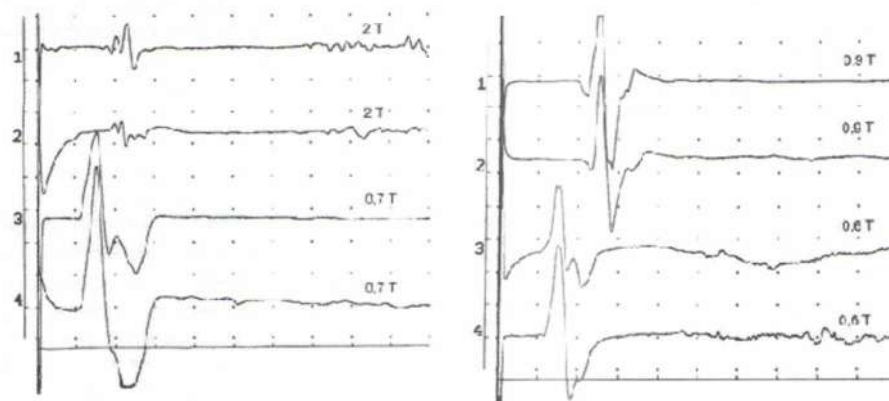


Рисунок 5. Кривые вызванного моторного ответа при магнитной стимуляции

Примечание. Слева – ребенок С., 12 лет, с двухсторонней ПИ ВСА, справа – ребенок Л. этого же возраста с гемодинамически незначимой деформацией ВСА; 1 – кривая моторного ответа *m. flexor digiti minimi brevis* при магнитной стимуляции в проекции моторной коры, зарегистрированная справа; 2 – то же слева; 3 – кривая моторного ответа *m. flexor digiti minimi brevis* при магнитной стимуляции в проекции аксонов корешков CVI-CVII, зарегистрированная справа; 4 – то же слева; справа цифрами обозначена величина мощности магнитного стимула в Т

При оценке состояния зрительного анализатора методом вызванных зрительных потенциалов у детей с ПИ ВСА было выявлено увеличение латентного периода пика P100 в среднем на 10% и снижение амплитуды позитивного пика в среднем на 60% на стороне пораженной артерии по сравнению со здоровыми детьми. При двухсторонней патологии эти изменения регистрировались с двух сторон, что

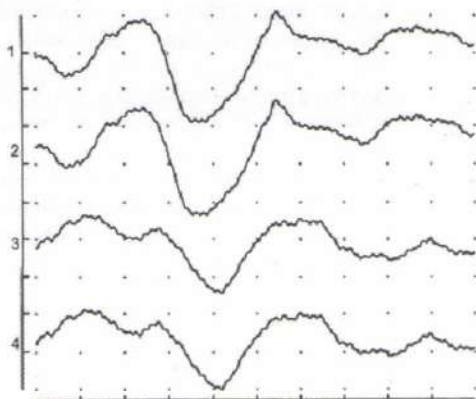


Рисунок 6. Кривые вызванных зрительных потенциалов на реверсивный шахматный паттерн пациента Ц., 10 лет, с правосторонней ПИ ВСА

Примечание. 1 – кривая зрительного вызванного потенциала, зарегистрированная при стимуляции левого глаза при отведении от O1-Fz; 2 – то же при отведении от O2-Fz; 3 – кривая зрительного вызванного потенциала, зарегистрированная при стимуляции правого глаза при отведении от O1-Fz; 4 – то же при отведении от O2-Fz; пик N75 – результат генерации в 17-м поле коры по Бродману; пик P100 – главный компонент в оценке ЗВПШП, является результатом генерации в 17-18 полях коры по Бродману, пик N145 – результат генерации в 18-19 полях коры по Бродману

Объективная оценка когнитивных функций мозга методом эндогенных вызванных потенциалов показала, что у детей с ПИ ВСА имело место снижение амплитуды и увеличение латентного периода пика P300 по сравнению с группой здоровых. Эти данные свидетельствуют о снижении объема оперативной памяти у детей при патологической извитости ВСА. Нарушение когнитивных функций мозга было выявлено у 77% пациентов с ПИ ВСА. Во всех случаях зарегистрированных изменений имело место клиническое подтверждение в виде различных когнитивных расстройств. Гемодинамически незначимые деформации ВСА не сопровождались изменением параметров пика P300.

Корреляционный анализ выявил наличие связи между функциональным состоянием мозга и нарушениями церебральной гемодинамики у детей с ПИ ВСА. Показатель ВЦМП по пирамидному тракту, величина асимметрии ВЦМП, латентные периоды пика P100 и P300 при ПИ ВСА были связаны обратной коррелятивной связью средней силы с величиной пиковой систолической скорости кровотока по СМА. Амплитуды пика P100 и P300 имели положительную коррелятивную связь средней силы с величиной пиковой систолической скорости кровотока в СМА.

Таким образом, закономерными нарушениями функционального состояния мозга при ПИ ВСА являются: умеренные или выраженные диффузные изменения корковой ритмики, снижение возбудимости мотонейронов коры головного мозга, замедление проведения возбуждения по пирамидному тракту, дисфункция зрительного пути и снижение объема оперативной памяти. В подавляющем большинстве случаев при ПИ ВСА наблюдают различные сочетания перечисленных выше нарушений функционального состояния мозга. Нарушения функционального состояния мозга при ПИ ВСА связаны с изменениями мозговой гемодинамики. Гемодинамические нарушения и церебральная микроэмболия являются определяющим фактором изменений функционального состояния головного мозга при ПИ [1; 9; 12].

Из представленных выше данных следует, что основным звеном патогенеза нарушений мозгового кровообращения при ПИ ВСА является нарушение

локальной гемодинамики в зоне извитости в виде турбулентности и градиента кровотока со снижением в дистальном направлении, приводящее к нарушению региональной мозговой гемодинамики, церебральной микроэмболии, снижению перфузионного и коллатерального резервов мозгового кровообращения и нарушению ауторегуляции мозговой гемодинамики. Важным звеном патогенеза нарушений мозгового кровообращения при ПИ ВСА является ишемия нейронов в бассейне ВСА, сопровождающаяся снижением их возбудимости и многообразными нарушениями биоэлектрической активности мозга и функционального состояния ЦНС.

3. Системное АД должно учитываться при доплерографической оценке степени стеноза сонных артерий

Многоцентровые исследования показали, что степень атеросклеротического стеноза сонных артерий является принципиальным показателем для выбора между консервативным и хирургическим лечением [13–15]. Все большее значение в оценке степени стенозирования артерий приобретает ультразвуковая диагностика, и во многих сосудистых центрах каротидная эндартерэктомия выполняется преимущественно на основании данных дуплексного сканирования [16; 17].

Существует два принципиальных способа оценки степени стеноза при ультразвуковом исследовании – планиметрический и доплерографический (рисунок 7). Доплерографические (гемодинамические) критерии имеют самостоятельное значение, когда планиметрическая оценка степени стеноза затруднительна, например в связи с наличием выраженного кальциноза или вызвана анатомическими особенностями пациента. Доплерографическая оценка степени сужения основывается на соответствии выраженности локальных нарушений кровотока в зоне стеноза [18] и степени стенозирования артерии. Однако показатели кровотока в зоне стенозов, соответствующие определенной степени их стенозирования, значительно отличаются между разными центрами [19–21].

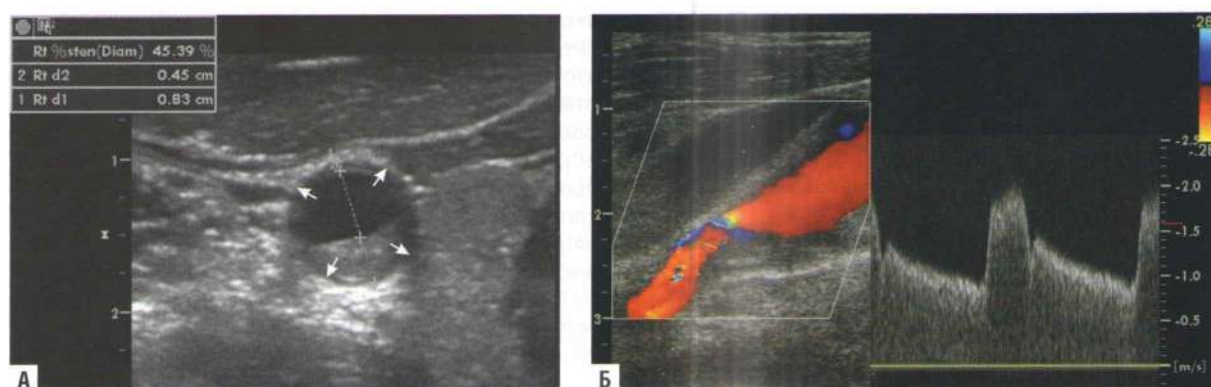


Рисунок 7. А – планиметрическое ультразвуковое измерение степени стеноза внутренней сонной артерии в поперечном сечении по ECST [22]; Б – доплерографическая ультразвуковая оценка степени стеноза ВСА: стеноз 50-69% по гемодинамике

Мы предположили, что на вариабельность доплерографических критериев степени стеноза кроме методических факторов могут влиять и физиологические, важнейшим из которых является системное АД. Вопрос о влиянии центральной гемодинамики на характер кровотока в области стеноза в литературе обсуждался. Однако известные рекомендации по гемодинамической оценке степени стеноза основаны только на параметрах локального кровотока, в то время как состояние центральной гемодинамики не учитывается [23; 24]. В то же время пациенты с атеросклерозом, как правило, страдают артериальной гипертензией и находятся в условиях различной эффективности медикаментозного снижения артериального давления.

Проведенные нами исследования показали, что кровоток в зоне стеноза внутренних сонных артерий (ВСА) зависит не только от степени стеноза, но и от величины системного АД (главным образом, пуль-

сового) на момент обследования [25; 26]. Было установлено, что повышение системного АД в процессе проведения пробы с гиперкапнией (увеличение пульсового АД в среднем на 46%) приводит к существенному увеличению линейной скорости кровотока в зоне стеноза ВСА (рисунок 8). Из этого следует, что значительные индивидуальные различия системного АД на момент исследования (актуальное АД) могут приводить к ошибке при оценке степени стеноза и его гемодинамической значимости и обуславливать «переход» стеноза из одной группы значимости в другую [25].

На основании исследований были разработаны доплерографические критерии степени стеноза ВСА с поправкой на величину пульсового АД (таблица 1). Дальнейшие исследования показали, что учет пульсового АД повышает информативность доплерографических критериев степени стеноза: чувствительность и специфичность для стенозов <50% составила 92% и 89% соответственно [25; 26].

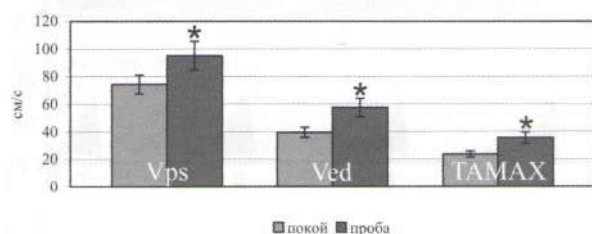


Рисунок 8. Изменение линейных скоростей кровотока в зоне стеноза ВСА 50-69% в ответ на увеличение системного артериального давления при гиперкапнии
Примечание. Vps – пиковая систолическая скорость кровотока, Ved – конечная диастолическая скорость кровотока, TAMAX – средняя по времени максимальная скорость кровотока. Звездочками указаны статистически значимые различия между параметрами в состоянии покоя и на 2-й минуте гиперкапнии ($p < 0,05$, по Т-критерию Вилкоксона). Увеличение пульсового АД на 2-й минуте гиперкапнии в среднем составило 46%

Доплерографические критерии степени стеноза ВСА с поправкой на величину системного АД

Таблица 1

Стеноз ВСА	<50%		50-69%		≥70%	
ПАД, мм рт. ст.	<60	≥60	<60	≥60	<60	≥60
Vps, см/с	≤51	52-78	52-72	79-125	≥73	≥126
RI, у. е.	≤0,63	0,64-0,73	0,64-0,7	0,74-0,77	≥0,71	≥0,78

Примечание. Указана степень стеноза «по площади» по отношению к проксимальной 1/3 (истоку) ВСА, ПАД – пульсовое артериальное давление, Vps – пиковая систолическая скорость кровотока, RI – индекс резистентности

4. Толщины слоя «интима-медиа» (ТИМ) сонных артерий – маркер выраженности воспаления и предиктор осложнения атеросклеротических бляшек

Увеличение ТИМ сонной артерии – признанный ранний маркер атеросклероза [27; 28]. Мы давно обратили внимание, что у части (около 26%) больных с АСБ в сонных артериях (СА) ТИМ не увеличена (рисунок 9). Это позволяет усомниться в ценности ТИМ СА как суррогатного маркера атеросклероза. Есть сведения об увеличении ТИМ у лиц, не страдающих атеросклерозом, о повышении концентрации С-реактивного белка (СРБ) в сочетании с увеличением ТИМ сонных артерий у детей и у лиц, инфицированных *Chlamydia pneumoniae*. Следовательно, увеличение ТИМ ОСА ассоциируется с воспалением. В свою очередь, хорошо известно, что гиперэргическое воспаление – важный патогенетический фактор дестабилизации и тромбоэмболических осложнений АСБ. На этом основании нами была сформулирована гипотеза о том, что увеличение ТИМ сонной артерии является индикатором выраженности воспалительного звена патогенеза атеросклероза и предиктором осложнения АСБ.

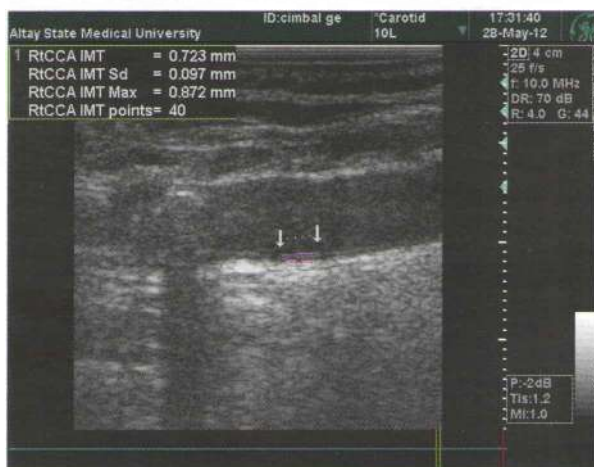


Рисунок 9. Нормальная ТИМ сонной артерии (0,7 мм, контур ТИМ ограничен двумя вертикальными стрелками) у пациента с АСБ (левее от места измерения ТИМ – тень от крупной кальцинированной АСБ)

Нами была выявлена положительная связь между концентрацией СРБ и ТИМ сонных артерий ($r=0,50$, $p<0,05$). Наибольшая ТИМ и осложненные бляшки в сонных артериях были обнаружены главным образом в группе пациентов со значительным повышением концентрации в крови СРБ [29]. Также положительная корреляционная связь была установлена между ТИМ СА и концентрацией гомоцистеина ($r=0,38$, $p<0,05$), между уровнем гомоцистеина и степенью стенозирования сонных артерий ($r=0,47$, $p<0,05$). Осложненные и кальцинированные атеросклеротические бляшки были обнаружены только у пациентов с гипергомоцистеинемией, как и стенозы ВСА более 50% [29; 30].

СРБ – общепризнанный маркер воспаления, в том числе и сосудистого. Увеличение концентрации в крови СРБ – независимый предиктор инсульта. Однако СРБ не только маркер атеросклероза, но и существенный фактор атерогенеза. Он подавляет продукцию эндотелиального NO, индуцирует

экспрессию молекул адгезии и усиливает поглощение ЛПНП макрофагами. Считается доказанным, что СРБ – маркер и непосредственный участник дестабилизации бляшек [31]. Гипергомоцистеинемия рассматривается как независимый фактор риска образования атеросклеротических бляшек в сонных артериях [32], гомоцистеин индуцирует синтез холестерина, активирует тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз и также может стимулировать распад АСБ.

Таким образом, нами были получены доказательства того, что увеличение ТИМ сонной артерии тесно связано с маркерами повреждения и воспаления, а также с наличием АСБ, осложненных изъязвлением и кровоизлиянием. Следовательно, ТИМ общей сонной артерии может быть индикатором выраженности воспалительного звена патогенеза атеросклероза, предиктором дестабилизации, осложнения и эмбологенности АСБ [33; 34].

5. Ультразвуковые критерии дифференцировки гипоплазии и спазма позвоночной артерии

Спондилогенные факторы, воздействующие на симпатическое сплетение позвоночной артерии, провоцируют развитие ее спазма, которое необходимо дифференцировать от гипоплазии ПА.

Гемодинамически значимое сужение ПА предполагает уменьшение величины просвета менее 3 мм (малая ПА). Пациенты с малым диаметром ПА характеризуются тремя формами доплеровского спектра в малой ПА: нормальным (типичным), пикообразным и высокорезистентным низкоскоростным, пикообразным расщепленным (рисунок 10).

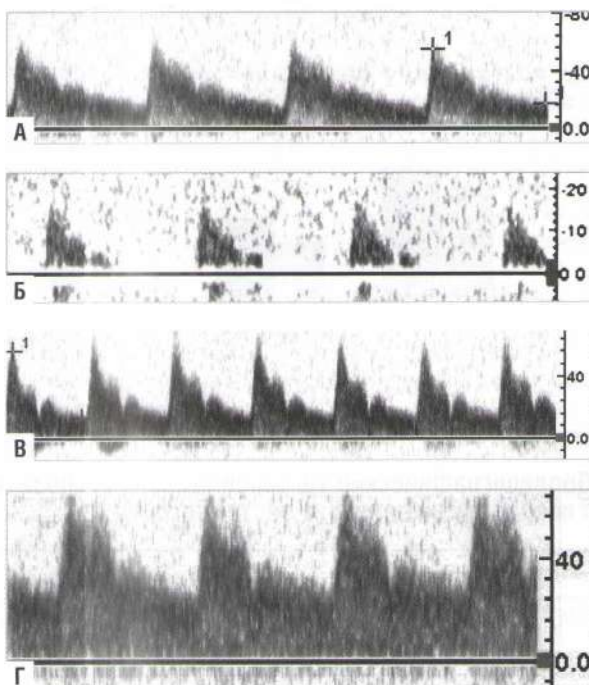


Рисунок 10. Три формы доплеровского спектра в малой ПА: типичный (А), высокорезистентный низкоскоростной (Б), пикообразный расщепленный (В). Увеличение скорости кровотока при гиперкапнии в малой ПА с пикообразным расщепленным доплеровским спектром (Г)

Принципиальное различие между спазмом и гипоплазией сосуда заключается в обратимости сужения просвета, что может быть доказано при помощи гиперкапнической пробы, учитывая ее дилатирующий эффект. При гиперкапнической пробе происходят прирост скорости кровотока (рисунок 10 Г) и прирост диаметра позвоночной артерии. Прирост диаметра ПА на 0,2 мм и более доминирует при нормальной (77,8%) и пикообразной (78,9%) доплерограмме, тогда как при высокорезистентном низкоскоростном спектре реакция диаметра на гиперкапнию в большинстве случаев отсутствует (58,9%). Таким образом, уменьшение диаметра позвоночной артерии может сопровождаться как потерей способности к дилатации, так и сохранностью дилатационного резерва, что свидетельствует о различиях в патогенезе сужения артерии. Дилататорная реакция позвоночной артерии малого диаметра на гиперкапнию подтверждает ее спазм, а отсутствие резерва к расширению свидетельствует о морфологическом сужении такой ПА [35; 36].

При ROC-анализе были установлены пороговые величины показателей кровотока и диаметра ПА, позволяющие разделить пациентов с высокорезистентным низкоскоростным спектром (гипоплазия) и пациентов, имеющих нормальный и пикообразный спектр кровотока в малой ПА (спазм). На основании полученных результатов можно с высокой долей вероятности диагностировать гипоплазию позвоночной артерии, если на фоне высокорезистентного низкоскоростного спектра кровотока величина диаметра позвоночной артерии $\leq 0,24$ см (Se 94,1%, ДИ 71,0–99,0 Sp 67,6% ДИ 50,2–82,0%), средняя ЛСК $\leq 14,8$ см/с (Se 94,1%, ДИ 71,0–99,0%; Sp 78,9% ДИ 62,7–90,4%), прирост диаметра такой ПА при гиперкапнии отсутствует (Se 58,8%, ДИ 33,0–81,5%; Sp 89,2% ДИ 74,6–96,9%). У пациентов с нормальным и пикообразным спектром кровотока независимо от величины средней ЛСК и индекса резистентности прирост диаметра малой ПА при гиперкапнии $\geq 0,02$ см позволяет думать о наличии спазма.

6. Ультразвуковые критерии дистонического и застойно-гипоксического патогенетических вариантов церебральной венозной дисциркуляции

Ультразвуковые доплерографические исследования в основном сконцентрированы на артериальном звене мозгового кровообращения. Лишь в последние годы все более актуальной становится диагностика церебральной венозной дисциркуляции. Нами при помощи доплерографических технологий были исследованы важнейшие закономерности интра- и экстракраниального венозного кровообращения [37; 38], что позволило продвинуться в разработке ультразвуковых критериев его нарушения. Церебральная венозная дисциркуляция патогенетически подразделяется на дистоническую, вследствие нарушения венозного тонуса, и застойно-гипоксическую, при механическом затруднении венозного оттока.

Характерным примером венозной дистонии в виде регионарных изменений тонуса внутричерепных вен является легкая черепно-мозговая травма (ЧМТ). На основе исследования ЧМТ нами были разработаны ультразвуковые критерии дистонического варианта венозной дисциркуляции: увеличение линейной скорости кровотока (ЛСК) в базальных венах и краевом синусе, увеличение фазности

доплеровского спектра в верхних глазных венах, расширение позвоночных вен в превертебральном сегменте. На фоне артериальной гиперемии, характерной для ЧМТ, происходит закономерное компенсаторное усиление венозного оттока от мозга с увеличением ЛСК в базальных венах, что наблюдается в 25,8% случаев [39]. Активизация венозного оттока из полости черепа по вертебральной системе при легкой ЧМТ проявляется высокой частотой локализации кровотока в краевом синусе – в 54,7% случаев, что было в 2,7 раза чаще по сравнению со здоровыми (рисунок 11), при этом патологическое увеличение ЛСК более 30 см/с наблюдается в 18,6% случаев. Показатели кровотока в позвоночных венах у пациентов с легкой ЧМТ характеризуются меньшим коэффициентом асимметрии ЛСК (28,5 [7,3; 58,5]%) и сниженным индексом фазности доплеровского спектра (рисунок 12), что свидетельствует об активном кровотоке по обоим позвоночным венам, тогда как для здоровых характерно доминирование оттока по одной стороне.

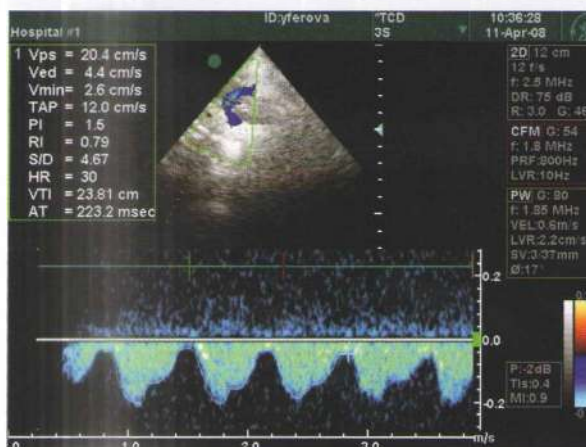


Рисунок 11. Доплерограмма кровотока в краевом синусе мозга у пациента с легкой ЧМТ, 19 лет

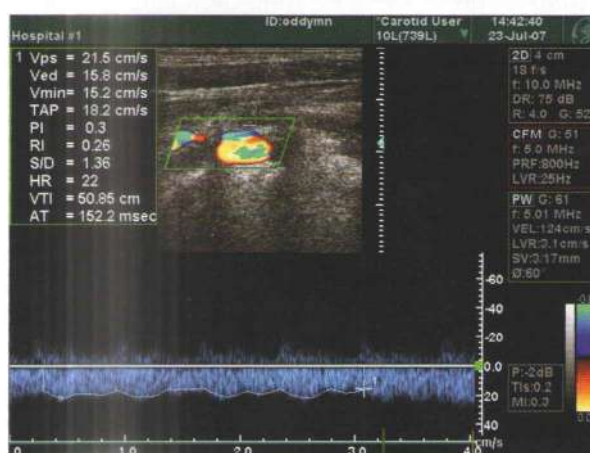


Рисунок 12. Доплерограмма кровотока в позвоночной вене со сниженной фазностью спектра у пациента с легкой ЧМТ, 37 лет

Застойно-гипоксический вариант венозной дисциркуляции характерен для спондилогенной вертебробазилярной недостаточности I–II стадии, вследствие патологии шейного отдела позвоночника, дисбаланса мышц шейно-плечевой области. Ультразвуковыми признаками данного варианта веноз-

ной дисциркуляции являются локальные нарушения кровотока в позвоночных венах в виде увеличения ЛСК в месте компрессии (рисунок 13), изменения формы просвета вены, активизации венозных анастомозов и сочетание этих признаков 40.



Рисунок 13. Повышение скорости кровотока в месте компрессии позвоночной вены у пациента, 36 лет

Несмотря на различные проявления, оба варианта венозной дисциркуляции при гиперкапнической пробе характеризуются закономерным повышением ЛСК в базальной вене и средней мозговой артерии. Вместе с тем при венозной дисциркуляции реакция кровотока в базальной вене меньше, чем в средней мозговой артерии, тогда как в норме венозная реакция преобладает над артериальной.

При ортостатической пробе закономерной реакцией кровотока в базальной вене и средней мозговой артерии является снижение линейной скорости кровотока, однако при застойно-гипоксическом варианте венозной дисциркуляции степень снижения кровотока в венозном и артериальном русле не различается, а для дистонического варианта характерно преобладание венозной реакции над артериальной [39; 40].

7. Методика оценки не зависимой от АД цереброваскулярной CO₂-реактивности в прогнозировании инсульта

Цереброваскулярная реактивность (ЦВР) является уникальным свойством мозговых артерий отвечать на воздействие вазодилатирующих и вазоконстрикторных стимулов соответствующим изменением скорости мозгового кровотока (МК). Транскраниальный доплерографический мониторинг (ТКДГ-мониторинг) с оценкой ЦВР позволяют определить пациентов с высоким риском первого в жизни или повторного инсульта при экстракраниальном стенозе или окклюзии внутренней сонной артерии (ВСА). Так, у пациентов с окклюзией ВСА и со сниженной ЦВР риск развития ишемических событий составляет 32% наряду с 8-процентным риском при нормальной ЦВР (период наблюдения – 38 мес.) [41]. У пациентов с асимптомным стенозом ВСА высокой градации и со сниженной ЦВР годового риск ипсилатерального инсульта составляет 13,9%, а при нормальной ЦВР – 4,1% [42]. В целом у пациентов с бессимптомным или симптомным каротидным стенозом и нарушением ЦВР при отсутствии коллатерального резерва ежегодный риск ипсилатерального инсульта составляет 32,7% по сравнению с 0%

у пациентов с каротидным стенозом и нормальной ЦВР и коллатеральными [43]. По данным мета-анализа, пациенты с каротидным стенозом высокой градации или окклюзией и со сниженной ЦВР имеют в 4 раза больше риск развития инсульта или ТИА в сравнении с пациентами с нормальной ЦВР [44]. Критерии снижения ЦВР указывают на необходимость применения каротидной эндоартерэктомии или стентирования у пациентов с бессимптомным стенозом или экстраинтракраниального шунтирования у больных с рецидивирующим гемодинамическим инсультом или ТИА при неэффективности медикаментозной терапии [45; 46].

Для оценки ЦВР используют различные вазодилатационные стимулы, наиболее приемлемым среди которых является CO₂ (гиперкапния), а метод возвратного дыхания является наиболее оптимальным для создания гиперкапнии [47]. Однако имеется методическая проблема исследования ЦВР на CO₂, не зависимость от системного артериального давления (АД). Так, гиперкапния приводит не только к вазодилатации церебральных сосудов, но и обуславливает повышение системного АД [48; 49]. Рост АД, в свою очередь, приводит к повышению церебрального перфузионного давления и увеличению скорости МК. В условиях изменения перфузионного давления постоянство МК обеспечивают механизмы ауторегуляции [59]. Но в условиях гиперкапнии ауторегуляция становится неэффективной [51–53]. Вызванное гиперкапнией увеличение АД может усиливать МК [54] наряду с прямым вазодилатирующим эффектом CO₂, что затрудняет оценку ЦВР на CO₂ и может приводить к ошибочной интерпретации результатов [55].

Нами была исследована реакция системного АД на CO₂ и его влияние на скорость МК и показатели ЦВР при гиперкапнии. На основании результатов исследования был разработан способ оценки ЦВР, не зависимость от АД [56].

Оценивали среднюю скорость кровотока в средних мозговых артериях (СМАв, см/с) с помощью ТКДГ-мониторинга («Ангиодин-Универсал», «БИОСС», Россия), методом капнографии оценивали парциальное давление CO₂ в альвеолярном воздухе (PETCO₂, мм рт. ст.). С помощью непрерывного beat-to-beat неинвазивного измерения (CNAF Monitor 500, CNSystems, Австрия) оценивали среднее гемодинамическое АД (СрАД, мм рт. ст.). Гиперкапнию создавали методом возвратного дыхания с использованием дыхательного контура «Карбоник» с объемом мертвого пространства 1000 мл в течение 10 минут, гипоканию – методом спонтанной гипервентиляции в течение 2 минут. Индекс ЦВР рассчитывали как процент изменения скорости кровотока на 1 мм рт. ст. PETCO₂ при гиперкапнии и гипокании.

Было установлено, что при достижении PETCO₂ 43 мм рт. ст. при возвратном дыхании, относительно 33 мм рт. ст. в покое, начинало значимо увеличиваться СрАД, а при снижении PETCO₂ до 26 мм рт. ст. – СрАД значимо снижалось (рисунок 14). При достижении установленных пороговых значений PETCO₂ для СрАД происходило существенное изменение скорости МК и увеличивались индексы ЦВР на CO₂. Так, после достижения 43 мм рт. ст. PETCO₂ ЦВРгипер повышалась с 2,3 (SD 1,4) %/мм рт. ст. до 3,3 (SD 1,2) %/мм рт. ст. (p<0,01) (рисунок 2), а при достижении 26 мм рт. ст. PETCO₂ ЦВРгипо повышалась с -3,6 (SD 2,5) %/мм рт. ст. до -5,9 (SD 3,9) %/мм рт. ст. (p<0,01) (рисунок 3). Таким образом, в преде-

лах прироста $PETCO_2$ на 10 мм рт. ст. и снижения на 7 мм рт. ст. системное АД остается стабильным, и значения индексов ЦВР на CO_2 в этих пределах будут отражать сосудистую мозговую реактивность на CO_2 , не зависимую от АД [57; 58].

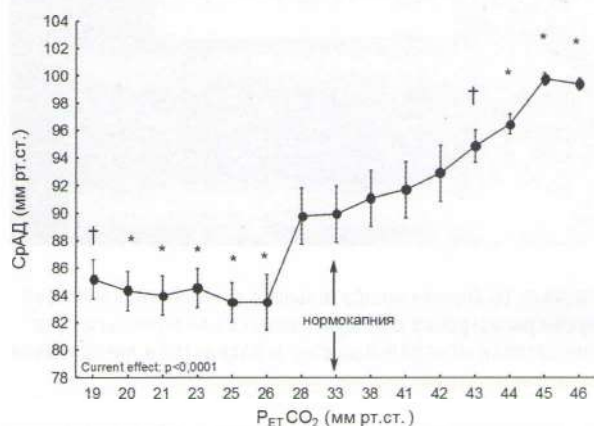


Рисунок 14. Влияние уровня $PETCO_2$ на значение среднего гемодинамического АД

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

8. Винтовое движение крови: значение для церебральной гемодинамики и ультразвуковая методика количественной оценки

Существенную роль для церебральной гемодинамики и ее нарушений играет структура потока крови, от которой зависят массоперенос, транспорт кислорода в сосудистую стенку, обмен метаболитами между кровью и эндотелием [59; 60]. В настоящее время известно, что кровоток во многих участках сосудистой системы, в том числе в прецеребральных артериях, имеет не ламинарный, а закрученный характер, при котором частицы крови движутся по винтовым траекториям. Хотя гипотеза о винтовом движении крови (ВДК) существует уже более 40 лет, возможность неинвазивной регистрации данного феномена *in vivo* появилась сравнительно недавно, с внедрением в клиническую практику таких методов визуализации кровотока, как магнитно-резонансная ангиография (МРА) и ультразвуковая цветовая доплерография.

Многие исследователи считают, что винтовой характер движения крови играет положительную роль для кровообращения и перфузии органов, увеличивая стабильность потока и являясь менее энергозатратным [61–63]. Закрученный поток может препятствовать адгезии форменных элементов, тромбообразованию [64] и развитию атеросклероза [60; 65]. С помощью математического моделирования [66] и экспериментов на животных [67] действительно было продемонстрировано уменьшение инфильтрации сосудистой стенки липопротеидами низкой плотности при ВДК. Однако существует альтернативная точка зрения, согласно которой ВДК может вызывать образование зон с низким сдвиговым напряжением [68; 69], что, как известно, ведет к ускоренному развитию атеросклеротических поражений. В пользу патогенетической значимости ВДК при атеросклерозе, по мнению некоторых авторов, может свидетельствовать спиралевидное расположение липидных отложений в сосудистой стенке [70]. С помощью моделирования было показано, что в областях с наличием вращения крови может по-

вышаться адгезия и проникновение в сосудистую стенку моноцитов, играющих ключевую роль в развитии атеросклероза [68].

Таким образом, сведения о биологическом значении ВДК носят противоречивый характер, а его роль в развитии сосудистой патологии остается неясной, хотя данные, свидетельствующие о положительной роли ВДК для кровообращения, все же более убедительны. Особый интерес представляет изучение ВДК при цереброваскулярных заболеваниях, учитывая их высокую распространенность и медико-социальную значимость. Слабая изученность закономерностей ВДК во многом связана с тем, что отсутствовала доступная и стандартизованная методика его количественной оценки.

Нами была разработана и запатентована методика регистрации и количественной оценки винтового движения крови (ВДК) с помощью ультразвуковых доплеровских технологий [71]. Регистрация вращательного компонента кровотока осуществляется при сканировании поперечного сечения артерии в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК). О наличии вращения потока крови свидетельствует различное окрашивание кровотока в латеральной и медиальной половинах поперечного сечения артерии (рисунок 15).

Количественная оценка закрутки потока крови включает измерение трех компонентов вектора скорости: продольного, вращательного и радиального (рисунок 16), значения которых используются для расчета суммарного вектора скорости по формуле:

$$V_{\text{summ}} = (V_z^2 + V_\theta^2 + V_r^2)^{1/2},$$

где V_{summ} – суммарная скорость движения частиц крови по винтовым траекториям, V_z – продольный компонент скорости, V_θ – вращательный компонент скорости, V_r – радиальный компонент скорости.

Продольный компонент вектора скорости измеряется в режиме дуплексного сканирования путем регистрации импульсно-волновой доплерограммы кровотока из продольного сечения артерии по традиционной методике (рисунок 17). Оценка скорости вращательного компонента осуществляется в режиме цветового дуплексного сканирования путем регистрации доплерограмм кровотока из поперечного сечения просвета артерии с поочередным помещением контрольного объема в латеральной и медиальной половинах просвета артерии (рисунок 18). По полученным доплерограммам измеряется скорость вращательного компонента ВДК для каждого из положений контрольного объема с последующим усреднением значений скорости между латеральной и медиальной половинами артерии. Радиальный компонент скорости определяется по оценке пульсовых колебаний стенки артерии в М-режиме путем расчета отношения прироста радиуса артерии ко времени его прироста в момент прохождения пульсовой волны (рисунок 19).

С помощью разработанной методики нами было показано, что доплеровские технологии позволяют устойчиво регистрировать ВДК в прецеребральных артериях как у здоровых взрослых добровольцев, так и у пациентов с атеросклеротическим поражением. Впервые были установлены основные закономерности и скоростные параметры винтового движения крови в сонных артериях у здоровых взрослых добровольцев [72; 73]. Использование ме-

тодики количественной оценки ВДК имеет большое практическое значение, так как роль ВДК при сосудистой патологии окончательно не установлена.

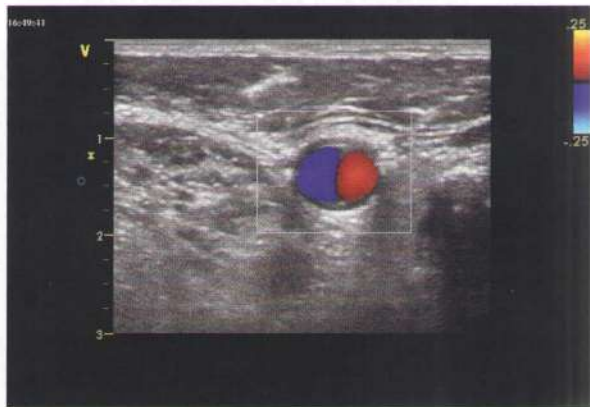


Рисунок 15. Регистрация вращательного компонента кровотока в общей сонной артерии: различное окрашивание кровотока в латеральной и медиальной половинах поперечного сечения артерии в режиме ЦДК при сканировании поперечного сечения свидетельствует о вращении потока крови (красный цвет – движение частиц крови к датчику, синий – от датчика)

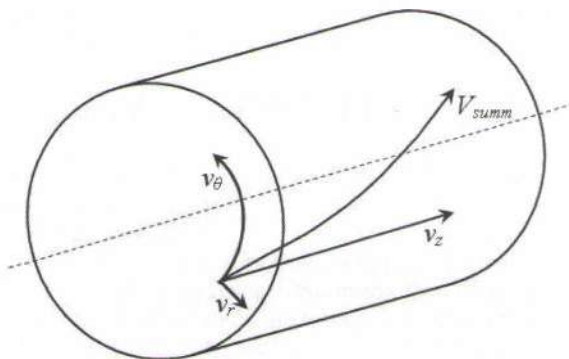


Рисунок 16. Компоненты вектора скорости кровотока в сосуде: v_z – продольный компонент, v_θ – вращательный компонент, v_r – радиальный компонент; V_{summ} – суммарный вектор скорости



Рисунок 17. Оценка продольного компонента кровотока путем регистрации импульсно-волновой доплерограммы из продольного сечения артерии

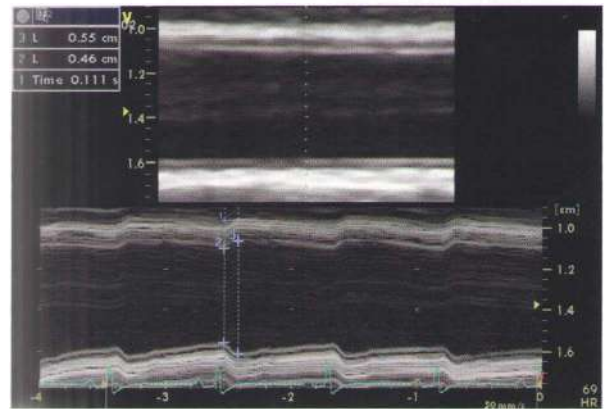


Рисунок 18. Оценка вращательного компонента кровотока путем регистрации доплерограммы из поперечного сечения артерии (контрольный объем находится в латеральной половине сосуда)

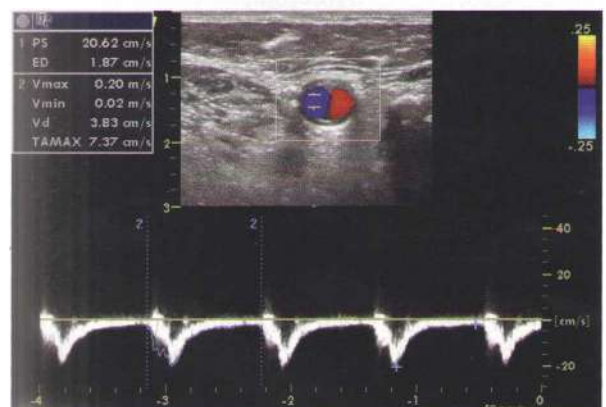


Рисунок 19. Оценка систолического и диастолического диаметров артерии в М-режиме для расчета радиального компонента кровотока

9. Гиперкапническая гипоксия – новая высокоэффективная технология профилактики и патогенетической терапии НМК

В наших экспериментальных работах было установлено, что тренировки с гиперкапнической гипоксией являются эффективным средством увеличения толерантности головного мозга к ишемии. Тренировки крыс приводят к увеличению толерантности головного мозга к ишемии в среднем в 2,7 раза и снижению выраженности ишемического повреждения и кровоизлияний в мозг в условиях полной ишемии мозга [74].

Также было показано, что гиперкапническая гипоксия наиболее эффективно повышает толерантность к острой гипобарической гипоксии по сравнению с нормобарической гипоксией и перmissiveй гиперкапнией. Положительный эффект после гиперкапнического и гиперкапнически-гипоксического воздействия возникает уже после однократного использования. При этом увеличение кратности воздействий сопровождается пропорциональным возрастанием резистентности [57; 75; 76].

Нами продемонстрировано, что тренировки с гиперкапнической гипоксией приводят к выраженному снижению неврологического дефицита и двигательного-координационных нарушений, возникших вследствие ишемического повреждения головного мозга [77], а также было установлено, что сочетан-

ное воздействие гипоксией и гиперкапнией оказывает максимальный нейропротекторный эффект (рисунки 20, 21) при фокальном ишемическом повреждении головного мозга по сравнению с пермиссивной гиперкапнией и нормобарической гипоксией [78].

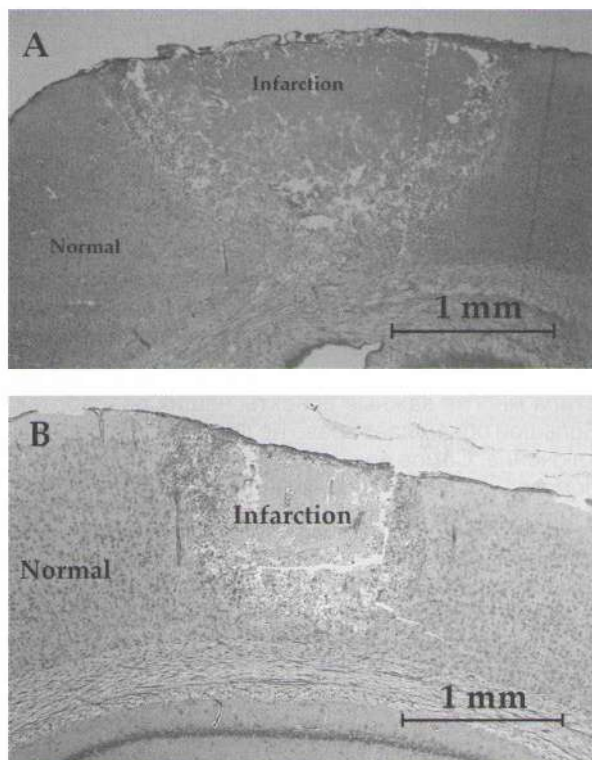


Рисунок 20. Гистологическая картина мозга крыс после создания экспериментального инсульта в контрольной группе (А) и при предварительном 15-суточном воздействии гиперкапнической гипоксией (В)

Примечание. Поперечный срез головного мозга крысы через 72 часа после фокального фотохимического тромбоза. Толщина среза – 10 мм. Окраска по Нислю. А – срез головного мозга крысы из контрольной группы (x40). В коре головного мозга отчетливо видна зона инфаркта, мозолистое тело смещено за счет большой области инфаркта. В – срез головного мозга крысы из группы ГГ (x40). Морфологические изменения аналогичны, но площадь инфаркта значительно меньше

Было определено, что тренировки с гиперкапнической гипоксией приводят к выраженному снижению неврологического дефицита и двигательных координационных нарушений, возникающих при формировании ишемического повреждения головного мозга [79; 82], и показано, что тренировки с гиперкапнической гипоксией приводят к значительным изменениям церебральной гемодинамики у людей в виде увеличения сосудистого сопротивления, снижения реактивности сосудов на гиперкапнию, увеличению скорости ауторегуляции мозгового кровообращения и увеличению коллатерального резерва мозгового кровообращения [80].

Экспериментальные данные позволяют заключить, что сочетанное воздействие гипоксии и гиперкапнии имеет максимальный нейропротекторный потенциал по сравнению с их изолированным применением.

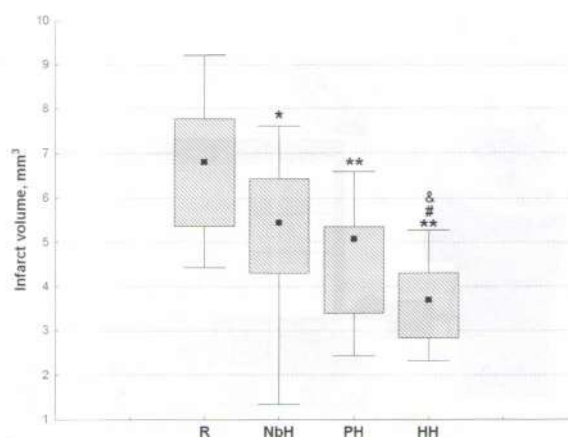


Рисунок 21. Объем инфаркта головного мозга крыс после 15-суточных респираторных воздействий гипоксией и гиперкапнией

R = контрольная группа. NbH = нормобарическая гипоксия. PH = пермиссивная гиперкапния. HH = гиперкапническая гипоксия. Данные представлены как медиана $\pm$ 25/75 перцентили. * $P < 0,05$ различия с группой R. ** $P < 0,01$ различия с группой R. # $P < 0,01$ различия с группой NbH. & $P < 0,05$ различия с группой PH

Полученные результаты стали основой для разработки компактного медицинского прибора, обеспечивающего мониторинг газового состава альвеолярного воздуха и плавное дозирование гиперкапнической гипоксии с контролем по биологической обратной связи, для диагностики, профилактики и лечения нарушений газообмена [81].

В основу создания дозированной гипоксии и гиперкапнии в нашем устройстве положен принцип возвратного дыхания из дополнительного объема мертвого пространства (ДОМП), разделенного на специальные ячейки (патент РФ на изобретение № 2301081 от 22 апреля 2005 г.). Использование ячейистой структуры позволяет повысить максимально достигаемую концентрацию альвеолярных газов при уменьшении размеров устройства, обеспечить плавное дозирование концентрации альвеолярных газов, в том числе при помощи специального привода. Для регулирования ДОМП и, соответственно, концентрации в альвеолярном воздухе углекислого газа и кислорода устройство содержит заслонку, которая в зависимости от положения выключает из вентиляции определенную часть ячеек (патент РФ на изобретение № 2383360 от 9 января 2008 г.).

Использование электропривода и блока управления со специальным программным обеспечением позволяет контролировать и поддерживать заданную концентрацию альвеолярных газов по биологической обратной связи путем вращения заслонки по алгоритму на строго определенную величину в зависимости от степени расхождения должной и истинной концентрации альвеолярных газов (свидетельство РФ о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2008610785 от 15 февраля 2008 г.).

Устройство является полифункциональным медицинским прибором, имеющим два варианта исполнения: для индивидуального применения, в том числе в домашних условиях (дыхательный тренажер «Карбоник») и для профессионального применения в условиях клиник, больниц и других лечебно-профилактических учреждений (лечебно-диагностический комплекс «Карбоник») (рисунок 22).



Рисунок 22. Лечебно-диагностический комплекс «Карбоник»

Программное обеспечение лечебно-диагностического комплекса «Карбоник» позволяет проводить дыхательные тренировки с поддержанием заданной концентрации альвеолярных газов по принципу двойной биологической обратной связи, автоматически подбирать режим тренировок и программировать тренировки, графически отображать дина-

мику концентрации газов в выдыхаемом воздухе в процессе тренировки и газоанализа, оценивать функцию респирации и диагностировать состояния гипоксии, гипо- и гиперкапнии, гипервентиляционный синдром, оценивать кардиоваскулярную реактивность по реакции сердечно-сосудистой системы на дозированную гипоксию и гиперкапнию для определения и верификации гипертензивного синдрома, проводить диагностику метаболизма и составлять индивидуальную диетологическую карту, оценивать кардиореспираторный резерв по реакции газообмена на задержку дыхания с характеристикой способности к восстановлению газового гомеостаза, определять аэробную работоспособность по уровню максимального потребления кислорода, а также тестировать цереброваскулярную реактивность на гиперкапнию и гипоканию.

Заключение

Несмотря на стремление к краткости, статья получилась довольно объемной и тем не менее не вместила многие важные аспекты наших разработок. Большой объем дает право не делать подробное заключение. Самое важное для нас, чтобы эта статья помогла коллегам в их научном поиске и, конечно, в клинической работе.

Список литературы

- Куликов, В. П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний. Руководство для врачей; под ред. В. П. Куликова / В. П. Куликов, Л. Э. Шульгина, М. Л. Дическул, С. В. Засорин, А. Г. Беспалов, Р. И. Кирсанов, Н. В. Тимошенская, Н. Г. Хорев, Ю. Г. Субботин. — 2-е издание. — М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2011. — 512 с.
- Weibel, J. Tortuosity, coiling and kinking of the internal carotid artery. I. Etiology and radiographic anatomy / J. Weibel, W. S. Fields. // *Neurology (Minneapolis)*. — 1965. — V. 15. — № 1. — P. 7–18.
- Смирнова, Ю. В. Исследование наследственной предрасположенности к патологической извитости внутренних сонных артерий у детей / Ю. В. Смирнова, В. П. Куликов, К. В. Смирнов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2004. — № 4. — С. 50–54.
- Воевода, М. И. Ассоциация полиморфизма гена Sp4 с патологической извитостью внутренних сонных артерий / М. И. Воевода, В. П. Куликов, И. В. Куликов, В. Н. Максимов, Ю. В. Смирнов // Кардиология. — 2009. — Т. 49. — № 7–8. — С. 46–49.
- Смирнова, Ю. В. Патологическая извитость внутренних сонных артерий у детей как проявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Ю. В. Смирнова, В. П. Куликов, А. В. Суворова, К. В. Смирнов // Педиатрия. — 2007. — Т. 86. — № 2. — С. 39–43.
- Куликов, В. П. Цветное дуплексное сканирование сосудов в диагностике патологической извитости сонных артерий / В. П. Куликов, Н. Г. Хорев, И. Н. Герасименко, К. В. Смирнов, Л. В. Осинцева // Эхография. — 2000. — Т. 1. — № 2. — С. 147–153.
- Смирнова, Ю. В. Нарушения мозгового кровообращения и гемодинамическая эффективность лечения при патологической извитости внутренних сонных артерий у детей / Ю. В. Смирнова, В. П. Куликов, Н. Г. Хорев, М. В. Сидор // Эхография. — 2000. — Т. 1. — № 4. — С. 452–457.
- Куликов, В. П. Транскраниальная стресс-доплерография в оценке ауторегуляции мозгового кровообращения / В. П. Куликов, Н. Л. Доронина // Эхография. — 2000. — Т. 1. — № 1. — С. 93–98.
- Куликов, В. П. Деформация внутренней сонной артерии как донорский источник артерио-артериальной церебральной эмболии / В. П. Куликов, Н. Г. Федюнина, В. В. Довыдова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2009. — № 5. — С. 52–58.
- Куликов, В. П. Ультразвуковая и функциональная диагностика патологической извитости внутренних сонных артерий у детей / В. П. Куликов, Ю. В. Смирнова, К. В. Смирнов, М. В. Сидор // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2001. — № 1. — С. 71–78.
- Смирнова, Ю. В. Патологическая деформация внутренней сонной артерии у детей: этиология, клиника, подходы к лечению / Ю. В. Смирнова, К. В. Смирнов // Педиатрия. — 2013. — Т. 92. — № 4. — С. 77–81.
- Куликов В. П. Цветовое дуплексное сканирование в диагностике патологической извитости внутренних сонных артерий / В. П. Куликов, Н. Г. Хорев, Ю. В. Смирнова // Ультразвуковая доплерография: диагностика в клинике; под ред. Ю. М. Никитина, А. И. Труханова. — Иваново: МИК, 2004. — С. 196–214.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Steering Committee. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: methods, patient characteristics, and progress // *Stroke*. — 1991. — 22. — P. 711–720.
- European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST) // *Lancet*. — 1998. — 351. — 1379–1387.
- Rothwell, P. M. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis / P. M. Rothwell, M. Eliasziw, S. A. Gutnikov, A. J. Fox et al. // *Lancet*. — 2003. — 361. — P. 107–116.
- Buskens, E. Imaging of carotid arteries in symptomatic patients: cost effectiveness of diagnostic strategies / E. Buskens, P. J. Nederkoorn, T. Buijs-Van Der Woude, W. P. Mali et al. // *Radiology*. — 2004. — 233. — P. 101–112.
- Grant, E. G. Carotid Artery Stenosis: Gray-Scale and Doppler US Diagnosis — Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference / E. G. Grant, C. B. Benson, G. L. Moneta, A. V. Alexandrov et al. // *Radiology*. — 2003. — 229. — P. 340–346.
- Spencer, M. P. Quantitation of carotid stenosis with continuous-wave (C-W) Doppler ultrasound / M. P. Spencer, J. M. Reid // *Stroke*. — 1979. — 10. — P. 326–330.
- O'Leary, D. H. Use of sonography to evaluate carotid atherosclerosis in the elderly: the Cardiovascular Health Study / D. H. O'Leary, J. F. Polak, S. K. Wolfson, M. G. Bond et al. // *Stroke*. — 1991. — 22. — P. 1155–1163.
- Grant, E. G. Doppler sonographic parameters for detection of carotid stenosis: is there an optimum method for their selection? / E. G. Grant, A. J. Duerinckx, E. S. Saden, M. L. Melany et al. // *AJR Am J Roentgenol*. — 1999. — 172. — P. 1123–1129.
- Huston, J. Redefined duplex ultrasonographic criteria for diagnosis of carotid artery stenosis / J. Huston, E. M. James, R. D. Jr Brown, R. D. Lefsrud et al. // *Mayo Clin Proc*. — 2000. — 75. — P. 1133–1140.

22. Засорин, С. В. Ультразвуковая оценка каротидных стенозов: методы, возможности и ограничения / С. В. Засорин, В. П. Куликов, А. А. Карпенко // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2012. — Т. 18. — № 3. — С. 33–42.
23. Bluth, E. I. Carotid duplex sonography: a multicenter recommendation for standardized imaging and Doppler criteria. *Radiographics* / E. I. Bluth, A. T. Stavros, K. W. Marich, S. M. Wetzner et al. — 1988. — 8. — P. 487–506.
24. Sprouse, L. R. Are we undertreating carotid stenoses diagnosed by ultrasound alone? / L. R. Sprouse, G. H. Meier, F. N. Parent, R. J. DeMasi et al. // *Vasc. Endovasc. Surg.* — 2005. — 39. — P. 143–151.
25. Засорин, С. В. Гемодинамические проявления каротидных стенозов зависят от системного артериального давления / С. В. Засорин, В. П. Куликов // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. — 2006. — № 4. — С. 76–81.
26. Засорин, С. В. Значение величины артериального давления для доплерографической оценки каротидных стенозов / С. В. Засорин, В. П. Куликов // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2011. — 17. — 1. — С. 47–56.
27. Zureik, M. Common Carotid Intima-Media Thickness Predicts Occurrence of Carotid Atherosclerotic Plaques / M. Zureik, P. Ducimetre, P. J. Touboul, D. Courbon // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. — 2000. — Vol. 20. — № 3. — P. 1622–1626.
28. Crouse, J. R. Association of Coronary Disease With Segment-Specific Intimal-Medial Thickening of the Extracranial Carotid Artery / J. R. Crouse, T. E. Craven, A. P. Hagaman // *Circulation*. — 1995. — Vol. 92. — № 1. — P. 1141–1147.
29. Куликов, В. П. Особенности атеросклеротического поражения сонных артерий в зависимости от концентрации в крови гомоцистеина и С-реактивного белка / В. П. Куликов, И. В. Черникова, Г. И. Костюченко // *Бюллетень СО РАМН*. — 2006. — № 2 (120). — С. 93–99.
30. Черникова, И. В. Сосудодвигательная функция эндотелия у больных ишемической болезнью сердца с различной концентрацией гомоцистеина в крови / И. В. Черникова, В. П. Куликов, Г. И. Костюченко, Л. А. Костюченко // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. — 2006. — № 4. — С. 52–57.
31. Cao, J. J. C-Reactive Protein, Carotid Intima-Media Thickness, and Incidence of Ischemic Stroke in the Elderly / J. J. Cao, C. Thach, T. A. Manolio et al. // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108. — № 2. — P. 166.
32. McQuillan, B. M. Hyperhomocysteinemia but Not the C677T Mutation of Methylenetetrahydrofolate Reductase Is an Independent Risk Determinant of Carotid Wall Thickening / B. M. McQuillan, J. P. Beilby, M. Nidorf, P. L. Thompson // *Circulation*. — 1999. — Vol. 99. — № 3. — P. 2383–2388.
33. Куликов, В. П. Особенности атеросклеротического поражения сонных артерий у больных коронарной болезнью сердца при гипергомоцистеинемии / В. П. Куликов, И. В. Черникова, Г. И. Костюченко, Л. А. Костюченко // *Кардиология*. — 2006. — Т. 46. — № 5. — С. 9–16.
34. Куликов, В. П. Толщина слоя «интимедиа» общей сонной артерии как маркер выраженности воспалительного звена в патогенезе атеросклероза / В. П. Куликов, И. Н. Черникова, Л. А. Костюченко, Г. И. Костюченко // *Патогенез*. — 2006. — № 3. — С. 51–56.
35. Дическул, М. Л. Ультразвуковые диагностические критерии разграничения спазма и гипоплазии позвоночной артерии / М. Л. Дическул, В. П. Куликов // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. — 2010. — № 4. — С. 46–52.
36. Дическул, М. Л. Дифференциальная диагностика спазма и гипоплазии позвоночной артерии при помощи ультразвуковых технологий / М. Л. Дическул, В. П. Куликов // *Журн. неврол. и психиат.* — 2011. — № 11. — С. 42–45.
37. Куликов, В. П. Реакция церебральной венозной гемодинамики на гиперкапнию / В. П. Куликов, М. Л. Дическул, К. А. Добрынина // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, 2007. — Т. 93. — № 8. — С. 852–859.
38. Дическул, М. Л. Ультразвуковая характеристика венозного оттока по позвоночным венам / М. Л. Дическул, В. П. Куликов, И. В. Маслова // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. — 2008. — № 4. — С. 33–40.
39. Дическул, М. Л. Артериальная и венозная мозговая реактивность в остром периоде сотрясения головного мозга / М. Л. Дическул, В. П. Куликов // *Журн. неврол. и психиат.* — 2009. — № 11. — С. 65–68.
40. Куликов, В. П. Информативность доплерографической оценки церебральной венозной реактивности при различных патогенетических вариантах нарушения оттока крови от мозга / В. П. Куликов, М. Л. Дическул, С. И. Жестовская // *Клиническая физиология кровообращения*. — 2013. — № 3. — С. 17–21.
41. Kleiser, B. Course of carotid artery occlusions with impaired cerebrovascular reactivity / B. Kleiser, B. Widder // *Stroke*. — 1992. — Vol. 23. — P. 171–174.
42. Silvestrini, M. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis / M. Silvestrini, F. Vernieri, P. Pasqualetti et al. // *JAMA*. — 2000. — Vol. 283 (16). — P. 2122–2127.
43. Vernieri, F. Effect of collateral blood flow and cerebral vasomotor reactivity on the outcome of carotid artery occlusion / F. Vernieri, P. Pasqualetti, M. Matteis et al. // *Stroke*. — 2001. — Vol. 32. — P. 1552–1558.
44. Gupta, A. Cerebrovascular reserve and stroke risk in patients with carotid stenosis or occlusion: a systematic review and meta-analysis / A. Gupta, J. L. Chazen, M. Hartman et al. // *Stroke*. — 2012. — Vol. 43 (11). — P. 2884–2891.
45. Diehl, R. R. Cerebral autoregulation studies in clinical practice / R. R. Diehl // *Eur J Ultrasound*. — 2002. — Vol. 16. — P. 31–36.
46. Alexandrov, A. V. Practice standards for transcranial Doppler (TCD) ultrasound. Part II. Clinical indications and expected outcomes / A. V. Alexandrov, M. A. Sloan, C. H. Tegeler et al. // *J Neuroimaging*. — 2012. — Vol. 22 (3). — P. 215–24.
47. Fierstra, J. Measuring cerebrovascular reactivity: what stimulus to use? / J. Fierstra, O. Sobczyk, A. Battisti-Charbonne et al. // *J. Physiol.* — 2013. — Vol. 591 (23). — P. 5809–5821.
48. Shoemaker, J. K. PETCO₂ inversely affects MSNA response to orthostatic stress / J. K. Shoemaker, D. D. O'Leary, R. L. Hughson // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2001. — Vol. 281. — P. 1040–1046.
49. Shoemaker, J. K. Peripheral chemoreceptor contributions to sympathetic and cardiovascular responses during hypercapnia / J. K. Shoemaker, A. Vovk, D. A. Cunningham // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 80. — P. 1136–1144.
50. Lassen, N. A. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man / N. A. Lassen // *Physiol. Rev.* — 1959. — Vol. 39 (2). — P. 183–238.
51. Aaslid, R. Cerebral autoregulation dynamics in humans / R. Aaslid, K. F. Lindegaard, W. Sorteberg et al. // *Stroke*. — 1989. — Vol. 20. — P. 45–52.
52. Panerai, R. B. Effect of CO₂ on dynamic cerebral autoregulation measurement / R. B. Panerai, S. T. Deverson, P. Mahony et al. // *Physiol. Meas.* — 1999. — Vol. 20. — P. 265–275.
53. Carrera, E. Cerebrovascular reactivity and cerebral autoregulation in normal subjects / E. Carrera, L. K. Lee, S. Giannopoulos et al. // *J. Neurol. Sci.* — 2009. — Vol. 285. — P. 191–194.
54. Dumville, J. Can cerebrovascular reactivity be assessed without measuring blood pressure in patients with carotid artery disease? / J. Dumville, R. B. Panerai, N. S. Lennard et al. // *Stroke*. — 1998. — Vol. 29. — P. 968–974.
55. Hetzel, A. CO₂ reactivity testing without blood pressure monitoring / A. Hetzel, S. Draune, B. Guschlbauer et al. // *Stroke*. — 1999. — Vol. 30. — P. 398–401.
56. Куликов, В. П., Кузнецова Д. В. Пат. 2515751 Российская Федерация, МПК А 61 В 8/06. Способ оценки цереброваскулярной реактивности /; заявитель и патентообладатель Алт. гос. мед. ун-т. № 2012129125/14. заявл. 10.07.2012; опубл. 20.05.2014. — Бюл. № 14. — 9 с.
57. Куликов, В. П. Реакция мозгового кровотока и системного артериального давления на гиперкапнию и гипоканию у людей / В. П. Куликов, Д. В. Кузнецова // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. — 2013. — № 1. — С. 11–44.
58. Kuznetsova, D. V. Cerebrovascular and systemic hemodynamic response to carbon dioxide in humans / D. V. Kuznetsova, V. P. Kulikov // *Blood Pressure Monitoring*. — 2014. — Vol. 19 (2). — P. 81–89.
59. Coppola, G. Oxygen mass transfer in a model three-dimensional artery / G. Coppola, C. G. Caro // *J. R. Soc. Interface*. — 2008. — V. 5. — P. 1067–1075.
60. Liu, X. A numerical study on the flow of blood and the transport of LDL in the human aorta: the physiological significance of the helical flow in the aortic arch / X. Liu, F. Pu, Y. Fan et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2009. — V. 297. — P. 163–170.
61. Куприянов, В. В. Спиральное расположение мышечных элементов в стенке кровеносных сосудов и его значение для гемодинамики / В. В. Куприянов // *Архив анат., гистол. и эмбриол.* — 1983. — Т. 85. — № 9. — С. 46–54.
62. Stonebridge, P. A. Spiral laminar flow in arteries / P. A. Stonebridge, C. M. Brophy // *Lancet*. — 1991. — V. 338. — P. 1360–1361.
63. Frazin, L. J. Functional chiral asymmetry in

- descending thoracic aorta / L. J. Frazin, G. Lanza, M. Vonesh et al. // *Circulation*. — 1990. — V. 82. — № 6. — P. 1985–1994.
64. Zhan, F. The Beneficial Effect of Swirling Flow on Platelet Adhesion to the Surface of a Sudden Tubular Expansion Tube: Its Potential Application in End-to-End Arterial Anastomosis / F. Zhan, Y. Fan, X. Deng et al. // *ASAIO Journal*. — 2010. — V. 56. — P. 172–179.
65. Houston, J. G. Spiral laminar flow in the abdominal aorta: a predictor of renal impairment deterioration in patients with renal artery stenosis / J. G. Houston, S. J. Gandy, W. Milne et al. // *Nephrol. Dial. Transplant*. — 2004. — V. 19. — P. 1786–1791.
66. Wada, S. Theoretical prediction of low-density lipoproteins concentration at the luminal surface of an artery with a multiple bend / S. Wada, T. Karino // *Ann. Biomed. Eng.* — 2002. — V. 30. — P. 778–791.
67. Ding, Z. Effect of swirling flow on the uptakes of native and oxidized LDLs in a straight segment of the rabbit thoracic aorta / Z. Ding, Y. Fan, X. Deng et al. // *Exp. Biol. Med.* — 2010. — V. 235. — P. 506–513.
68. Pritchard, W. F. Effects of wall shear stress and fluid recirculation on the localization of circulating monocytes in a three-dimensional flow model / W. F. Pritchard, P. F. Davies, Z. Derafshi et al. // *J. Biomech.* — 1995. — V. 28 (12). — P. 1459–1469.
69. Texon, M. Hemodynamic basis of atherosclerosis with critique of the cholesterol-heart disease hypothesis / M. Texon // *Cardiovasc. Eng.* — 2001. — V. 1. — P. 57–58.
70. Wensing, P. J. W. Early atherosclerotic lesions spiraling through the femoral artery / P. J. W. Wensing, L. Meiss, W. P. T. M. Mali et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1998. — V. 18. — P. 1554–1558.
71. Куликов, В. П. Способ измерения скорости винтового движения крови в артериях / В. П. Куликов, Р. И. Кирсанов // Патент РФ на изобретение № 2380040. Приоритет от 27.07.2008 г. (a)
72. Куликов, В. П. Основные закономерности винтового движения крови в общих сонных артериях у людей / В. П. Куликов, Р. И. Кирсанов // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. — 2008 (6). — № 8. — С. 900–908.
73. Кирсанов, Р. И. Винтовое (вращательно-поступательное) движение крови в сердечно-сосудистой системе / Р. И. Кирсанов, В. П. Куликов // *Успехи физиологических наук*. — 2013. — Т. 44. — № 2. — С. 62–78.
74. Беспалов, А. Г. Тренировки с гипоксической гиперкапнией как средство увеличения толерантности головного мозга к ишемии / А. Г. Беспалов, В. П. Куликов, А. В. Лепилов // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. — 2004. — № 3. — С. 60–63.
75. Tregub, P. Tolerance to acute hypoxia maximally increases in case of joint effect of normobaric hypoxia and permissive hypercapnia in rats / P. Tregub, V. Kulikov, A. Bespalov // *Pathophysiology*. — 2013. — № 3. — P. 124–130.
76. Куликов, В. П. Сравнительная эффективность гипоксии, гиперкапнии и гиперкапнической гипоксии в увеличении резистентности организма к острой гипоксии в эксперименте / В. П. Куликов, П. П. Трегуб, А. Г. Беспалов, А. Ю. Введенский // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. — 2013. — № 3. — С. 75–80.
77. Трегуб, П. П. Нейропротективная эффективность тренировок с изолированным и сочетанным воздействием гипоксией и гиперкапнией в эксперименте / П. П. Трегуб, В. П. Куликов, А. Г. Беспалов, А. Ю. Введенский, И. С. Осипов // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2013. — № 3. — С. 302–304.
78. Tregub, P. Combined exposure to hypercapnia and hypoxia provides its maximum neuroprotective effect during focal ischemic injury in the brain / P. Tregub, V. Kulikov, Y. Motin, A. Bespalov, I. Osipov // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. — 2014. — № 10. In press. 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.003
79. Куликов, В. П. Эффективность гиперкапнической гипоксии в повышении толерантности головного мозга к ишемии / В. П. Куликов, А. Г. Беспалов, Н. Н. Якушев // *Вестник восстановительной медицины*. — 2009. — № 5 (33). — С. 22–29.
80. Kulikov, V. P. The State of Cerebral Hemodynamics in Conditions of Prolonged Adaptation to Hypercapnic Hypoxia / V. P. Kulikov, A. G. Bespalov, N. N. Yakushev // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. — 2009. — Vol. 39. — № 3. — P. 269–273.
81. Куликов, В. П. Устройство и способ создания гиперкапнии для оценки перфузионного резерва мозгового кровообращения / В. П. Куликов, А. Г. Беспалов // *Эхография*. — 2002. — Т. 3. — № 2. — С. 160–164.
82. Беспалов, А. Г. Роль VEGF, HSP-70 и белка S-100B в механизмах потенцирования гиперкапнией нейропротекторного эффекта гипоксии / А. Г. Беспалов, П. П. Трегуб, В. П. Куликов, А. И. Пиянзин, А. А. Белоусов // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. — 2014. — № 2. — С. 24–27.

Сведения об авторах

Куликов Владимир Павлович,
д. м. н., проф., завкафедрой патофизиологии,
ультразвуковой и функциональной диагно-
стики ГБОУ ВПО «Алтайский государственный
медицинский университет» Минздрава России.
Г. Барнаул, ул. Академическая, 34.
Тел. 8-903-910-23-69.
E-mail: Kulikov57@mail.ru.

Дическул Маргарита Леонидовна,
д. м. н., ассистент кафедры патофизиологии,
функциональной и ультразвуковой диагно-
стики ГБОУ ВПО «Алтайский государственный
медицинский университет» Минздрава России.
Г. Барнаул, ул. Аэродромная, 25-1.
Тел. 8-961-231-61-82.
E-mail: mldicheskul@mail.ru.

Засорин Сергей Владимирович,
доцент кафедры патофизиологии, функцио-
нальной и ультразвуковой диагностики ГБОУ

ВПО «Алтайский государственный медицин-
ский университет» Минздрава России.
Г. Барнаул, ул. Панфиловцев, 35-239.
Тел. 8-913-279-78-64.
E-mail: zasorinsergey@mail.ru.

Кирсанов Роман Иванович,
доцент кафедры патофизиологии, функцио-
нальной и ультразвуковой диагностики ГБОУ
ВПО «Алтайский государственный медицин-
ский университет» Минздрава России.
Г. Барнаул, ул. Ядринцева, 92-117.
Тел. 8-913-245-68-93.
E-mail: krialet@inbox.ru.

Кузнецова Дарья Владимировна,
ассистент кафедры патофизиологии, функцио-
нальной и ультразвуковой диагностики ГБОУ
ВПО «Алтайский государственный медицин-
ский университет» Минздрава России.
Г. Барнаул, ул. Папанинцев, 131.

Тел. 8-905-984-90-88.
E-mail: kvil7@gmail.ru.

Смирнова Юлия Викторовна,
д. м. н., ассистент кафедры патофизиологии,
функциональной и ультразвуковой диагно-
стики ГБОУ ВПО «Алтайский государственный
медицинский университет» Минздрава России.
Тел. 8-903-992-82-70.
E-mail: ksmirnoff@yandex.ru.

Трегуб Павел Павлович,
аспирант кафедры патофизиологии, функцио-
нальной и ультразвуковой диагностики ГБОУ
ВПО «Алтайский государственный медицин-
ский университет» Минздрава России.
Г. Барнаул, ул. Малахова, 86-71.
Тел. 8-906-942-62-67.
E-mail: pfiza_asmu@mail.ru.