

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
(Томский НИМЦ)

УДК 616.12-008.331.1-07

Per. № НИОКТР: АААА-А17-117052310076-7

Per. № ИКРБС



УТВЕРЖДАЮ

Врио директора Томского НИМЦ

Иван-корн РАН

В.А. Степанов

«28» января 2019 г.

ОТЧЕТ О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ


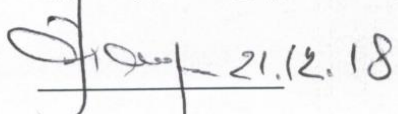

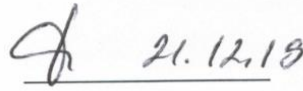
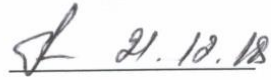
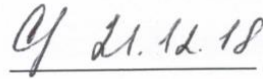
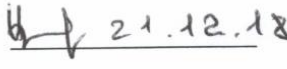
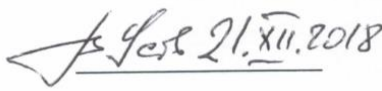


РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ НОВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И
ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И
ВЫСОКИМ РИСКОМ ОСЛОЖНЕНИЙ
(промежуточный)

Руководитель НИР,
заведующий отделением
артериальных гипертензий НИИ кардиологии
Томского НИМЦ, д-р мед. наук, профессор

В.Ф. Мордовин

Томск - 2018

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Руководитель темы, д-р мед. наук	 подпись, дата 21.12.18	В.Ф. Мордовин (введение, заключение)
Исполнители темы: Д-р мед. наук	 подпись, дата 21.12.18	С.Е. Пекарский (основная часть)
Д-р. мед. наук	 подпись, дата 21.12.18	Т.М. Рипп (основная часть)
Канд. мед. наук	 подпись, дата 21.12.18	А.Ю. Фальковская (основная часть)
Канд. мед. наук	 подпись, дата 21.12.18	В.А. Личикаки (основная часть)
Канд. мед. наук	 подпись, дата 21.12.18	Е.С. Ситкова (основная часть)
Канд. мед. наук	 подпись, дата 21.12.18	И.В. Зюбанова (основная часть)
Д-р мед. наук	 подпись, дата 21.12.2018	В.Ю. Усов (основная часть)
Канд. мед. наук	 подпись, дата 21.12.18,	А.Е. Баев (основная часть)
Нормконтролёр	 подпись, дата 21.12.2018	Л.В. Понгольская

РЕФЕРАТ

Отчет 37 с., 8 табл., 4 рис., 42 источника.

РЕЗИСТЕНТНАЯ АГ, РЕНАЛЬНАЯ ДЕНЕРВАЦИЯ, АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ, ГИПЕРТРОФИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, АДИПОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ, НЕФРОПРОТЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Целью настоящей научно-исследовательской работы было изучение особенностей органопротективной эффективности блокады региональных компонентов симпатической нервной системы в виде проведения ренальной денервации, определения возможных предикторов эффективности выполняемого вмешательства, исследования динамики ряда биохимических показателей, связанных с уровнем симпатической активности.

Объектом исследования были изменения артериального давления, адипокинового профиля, почечного кровотока, структурно-функционального состояния миокарда и почек у пациентов с резистентной артериальной гипертонией в результате денервации сегментарных почечных артерий.

Выполнены клинично-инструментальные и лабораторные исследования, зарегистрированные на сайте ClinicalTrials.gov с участием больных артериальной гипертензией.

В рамках НИР разработан новый способ отбора больных с резистентной артериальной гипертонией для выполнения ренальной денервации, позволяющий прогнозировать эффективность лечения. В основе предлагаемого метода лежит определение индекса по формуле, включающей значения метанефрина в суточной моче, концентрацию тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы 1 типа и отдельных параметров суточного мониторирования артериального давления вне зависимости от пола и возраста. Значения получаемого индекса позволяют достоверно прогнозировать выраженность снижения артериального давления после ренальной денервации и, таким образом, определять целесообразность проведения вмешательства для предупреждения риска развития нежелательных осложнений и уменьшения стоимости неэффективных затрат.

В рамках темы НИР получены данные, свидетельствующие о значимом регрессе массы и объема повреждения миокарда после проведения ренальной денервации в течение года, более выраженном у пациентов с повышенной вариабельностью артериального давления. Показано, что масса миокарда левого желудочка регрессирует, в том числе при отсутствии адекватного снижения артериального давления после вмешательства. Подтверждена безопасность вмешательства при наблюдении пациентов в отсроченном периоде (до года) по данным определения клиренса креатинина на этапах наблюдения,

динамической нефросцинтиграфии и доплерографии почечных артерий, а также показана нефропротективная эффективность выполняемого лечения: улучшение дистального кровотока в стволе почечных артерий и эвакуаторной функции почек. Изучены изменения компонентов адипокинового профиля после ренальной денервации, что может способствовать снижению артериального давления посредством их метаболических эффектов.

Полученные результаты применимы в кардиологии, терапии и нефрологии для диагностики выраженности органных изменений с целью оценки риска осложнений пациентов крайне высокого сердечно-сосудистого риска. Ранняя диагностика потенциальных предикторов осложнений позволяет своевременно контролировать выраженность изменений, сокращать затраты на лечение высоковероятных сердечно-сосудистых осложнений.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ	2
РЕФЕРАТ.....	3
СОДЕРЖАНИЕ.....	5
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	11
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	11
РЕЗУЛЬТАТЫ	13
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	32
ВЫВОДЫ.....	33
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	34

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

В данном отчете о НИР применяют следующие обозначения и сокращения:

- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АРМ – адренорецептор мембран
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИЛ - интерлейкин
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- ИМТ – индекс массы тела
- КАГ - коронароангиография
- КТ – компьютерная томография
- ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
- РА – резистивность артерии
- РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- РАГ – резистентная артериальная гипертензия
- РДН – ренальная денервация
- САД – систолическое артериальное давление
- СД – сахарный диабет
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- СМАД – суточное мониторирование артериального давления
- СНС – симпатическая нервная система
- ТИМП – тканевой ингибитор металлопротеиназы
- ФВ – фракция выброса
- ФНО – фактор некроза опухолей
- ХПН – хроническая почечная недостаточность
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ЭКГ – электрокардиограмма
- Эхо-КГ - эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Патология сердечно-сосудистой системы продолжает оставаться одной из ведущих проблем современного здравоохранения, составляя практически половину всех причин смертности населения [1]. Артериальная гипертензия (АГ), в частности, сопряжена с развитием ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), хронической сердечной недостаточности и цереброваскулярных осложнений - ишемического или геморрагического инсультов, транзиторных ишемических атак, которые и составляют большую часть болезней системы кровообращения [2] и имеют высокий риск развития смертельных исходов [3]. В Российской Федерации именно АГ стоит на первом месте в структуре патологии в стационаре [4], и лишь 24% больных достигают адекватного контроля артериального давления (АД) [5]. Даже в контролируемых крупных рандомизированных исследованиях по оценке эффективности антигипертензивной терапии (VALUE, CONVINCE, ALLHAT) у порядка 30% пациентов целевых уровней АД достичь не удалось, что говорит об ограниченности современных методов медикаментозного лечения. К факторам риска развития резистентной АГ (РАГ) относят старший возраст, женский пол, более высокий уровень систолического АД, наличие метаболических нарушений (ожирение, сахарный диабет (СД) 2-го типа), гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) [6]. Многократно показана ведущая роль повышения тонуса симпатической нервной системы (СНС) в формировании резистентности АГ к лечению [7].

Метод ренальной денервации (РДН) в значительном количестве исследований продемонстрировал свои положительные эффекты и безопасность [8]. Целесообразность широкого использования процедуры оправдана положительными кардиопротективными [9], метаболическими [10], антиаритмическими эффектами [11].

После крупного контролируемого клинического испытания Symplicity HTN-3, закончившегося в 2014 г. и не доказавшего клинической эффективности вмешательства, был предложен ряд мер по ее повышению, в частности, разработанную в Томском НИИ кардиологии оптимизированную методику выполнения аблации в сегментарных почечных артериях – дистальную денервацию [12].

Согласно большинству исследований, число «ответчиков» (лиц со снижением систолического АД (САД) ≥ 10 мм рт.ст.) колеблется от 60 до 80% [13, 14]. Весьма актуальным является поиск предикторов эффективности ренальной денервации, что позволит упростить алгоритм отбора пациентов с наиболее высокой вероятностью

развития антигипертензивного эффекта. Разработано несколько способов прогнозирования эффективности РДН. Они основаны на использовании ряда показателей, включающей легко доступные для измерения уровень САД и различные характеристики суточных профилей АД, индекс массы тела (ИМТ), вариабельность ритма сердца по данным суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ), некоторых биохимических показателей (ренин, альдостерон и их соотношение, метанефрины мочи и крови), определении β -адренореактивности эритроцитарных мембран, а также таких трудновоспроизводимых в реальной клинической практике исследований как спонтанная барорефлекторная чувствительность по данным плетизмографии, симпатической нервной активности по данным нейромиографии.

Вместе с тем, более подробного изучения, по-прежнему, требуют дополнительные эффекты РДН, отражающиеся непосредственно на органах-мишенях АГ (в первую очередь, сердце и почки), а также на изменениях биохимического статуса, в частности, у пациентов с различной ассоциированной патологией. Это имеет большое значение, в том числе, для более четкой формулировки показаний и отбора больных для инвазивного лечения, учитывая дороговизну процедуры.

Поиск предикторов кардиопротективной эффективности до настоящего времени также не дал существенных результатов. Опубликованные данные о влиянии РДН на степень выраженности ремоделирования миокарда (регресс массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), улучшение диастолической функции, повышение фракции выброса (ФВ)) являются единичными и не затрагивают вопросы изучения особенностей кардиального поражения ввиду закономерных перфузионных нарушений в данной группе больных [15]. Это представляет не меньший интерес, чем основной антигипертензивный эффект РДН, что обусловлено, в первую очередь, непосредственным влиянием ГЛЖ на частоту развития нежелательных исходов [16], а также риск развития коронарных осложнений. На настоящий момент среди методик, обладающих способностью информативной визуализации структурно-функциональных изменений миокарда, лидирующие позиции занимает магнитно-резонансная томография (МРТ). Это обусловлено, ко всему прочему, возможностью применения контрастирования с использованием парамагнетика. Несмотря на большую визуализирующую способность, эта методика нашла применение, в основном, среди пациентов с коронарогенными изменениями миокарда и пороками сердца [17]. Несмотря на имеющееся научное подтверждение снижения коронарного резерва у пациентов с резистентной АГ, в большей мере выраженного при сочетании с ГЛЖ [15], применение высокоинформативных методик, таких как МРТ сердца с контрастированием, способных визуализировать

наличие и объем миокардиального повреждения, не находит отражения в литературе. Вместе с тем, малоосвещенным остается вопрос специфики кардиального эффекта РДН в зависимости от антигипертензивного ответа, гендерных и возрастных особенностей. Практически отсутствуют работы, направленные на выявление факторов, способных предопределить регресс миокардиальных изменений [18]. Малая доказательная база в аспекте специфики поражения миокарда у пациентов с АГ, резистентной к медикаментозной терапии, а также изучения изменений после РДН с использованием современных лучевых методов диагностики, оставляет этот вопрос до настоящего времени недостаточно изученным.

Исследований нефропротективного эффекта РДН очень мало. Первые экспериментальные исследования [19] влияния РДН на функцию почек показали, что при полной денервации почечных артерий вазодилататорное действие приводит к мгновенным эффектам у крыс в виде повышения натрийуреза, диуреза и увеличения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), кроме того возможны остановка прогрессирования почечной недостаточности. Наши данные впервые в мире демонстрировали значимое снижение резистивного индекса в сегментарных артериях почек после их денервации. Есть свидетельства снижения уровня микроальбуминурии, креатинина и протеинурии, в том числе при хронической почечной недостаточности (ХПН) после процедуры [20], но они единичны, с малым числом объектов, кроме того, часть исследований проведено у пациентов не европеоидной расы.

Учитывая, что к настоящему моменту получены убедительные данные о том, что во время РДН разрушение нервных волокон, находящихся в адвентиции почечных артерий, приводит к снижению симпатического тонуса [21], определенные интерес представляют изменения адипокинового профиля пациентов под влиянием ренальной денервации, которые тесно связаны с симпатической нервной системой (СНС), в том числе с её почечным компонентом. Особую группу здесь составляют пациенты, страдающие СД 2 типа, у которых механизм повышения АД связан, в том числе, с наличием ожирения. Висцеральный жир (мезентериальные адипоциты) гораздо более активен в эндокринологическом плане, чем подкожный. При избыточной массе тела происходит не только пролиферация и гипертрофия адипоцитов, но и их инфильтрация макрофагами с последующим развитием воспалительных реакций. Это сопровождается изменением метаболической активности жировой ткани [22], степень которого у больных СД даже более выражена, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена.

Учитывая вышеизложенное, целью исследования, выполняемого в 2018 г., было изучение особенностей органопротективной эффективности блокады региональных

компонентов СНС в виде проведения радиочастотной абляции почечных артерий, определения возможных предикторов эффективности выполняемого вмешательства, исследования динамики ряда биохимических показателей, связанных с уровнем симпатической активности.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние симпатической ренальной денервации на адипокиновый профиль у больных резистентной артериальной гипертонией, в том числе ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа.
2. Разработать процедуру отбора больных резистентной артериальной гипертонией на проведение симпатической денервации почечных артерий.
3. Определить особенности структурно-функциональных изменений миокарда у пациентов с резистентной артериальной гипертонией, изучить их динамику под влиянием ренальной денервации, связь с параметрами суточного мониторирования АД и гендерной принадлежностью
4. Оценить безопасность и нефропротективные эффекты радиочастотной денервации почек при лечении пациентов с резистентной артериальной гипертензией.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

Клиническая характеристика пациентов

Исследования выполняются у пациентов в возрасте 18-80 лет с АГ, отвечающим следующим критериям включения:

- Неэффективность медикаментозной терапии при использовании 3-х и более антигипертензивных препаратов на предшествующих этапах лечения.
- Необходимость проведения дополнительных диагностических исследований для определения характера поражения органов мишеней и стратификации сердечно-сосудистого риска.
- Письменное информированное согласие пациентов на участие в проводимом исследовании

Инструментальные методы:

- Суточное мониторирование АД, офисный контроль АД.
- Суточное мониторирование ЭКГ с определением показателей временных и спектральных характеристик variability сердечного ритма.
- Магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным контрастированием.
- Ультразвуковые исследования с оценкой структурных и функциональных изменений сердца, периферических и центральных артерий и почек.
- Определение функции почек с помощью лабораторных тестов и динамической сцинтиграфии.
- Лабораторные методы: Определение в сыворотке крови адипокинов, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1). Количественное определение норметанефринов в суточной моче.

Используемое оборудование:

РЧ генератор

- АТАКР II (Medtronic, США) аблационные электроды, длинные интродьюсеры
- Ansel Flexor 6F 55 см (RDC, MP) (Cook Medical, США)

Ангиограф Simends Axion Artis

Аппараты суточного мониторирования АД

- Амбулаторная система суточного мониторирования АД в стандартной комплектации

Система суточного мониторирования ЭКГ Card(x)plore в стандартной комплектации

Системы рентгенологической и радионуклидной диагностики

- Двухдетекторная томографическая гамма-камера Forte (Philips Medical Systems) для комплекса неинвазивных высокоинформативных радионуклидных исследований функционирования сердечно-сосудистой и выделительной систем организма 15

- Гибридный однофотонный эмиссионный и рентгеновский компьютерный томограф Discovery NM/CT570C (GE Healthcare, USA) для неинвазивного определения выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий и их функциональную значимость.

- Устройство для синхронизации сбора сцинтиграфических данных с электрической активностью сердца «Cardiac Trigger Monitor Model 3000» (JVY Biomedical Systems, Inc.) для оценки функции сердца в различные фазы сердечного цикла.

МР томография органов-мишеней

- «Magnetom Open» и Toshiba Vantage Titan 1,5T MRI System

Лабораторные комплексы для клинических, биохимических и радиоиммунных исследований

- Наборы для количественного определения биохимических показателей методом иммуноферментного анализа (лептин, резистин, адипонектин – наборами Mediagnost (Германия); фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкин (ИЛ) 6 плазмы крови – наборами реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест», тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы (ТИМП) 1 наборами – affymetrix eBioscience (США)).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика уровней адипоцитокинов под влиянием радиочастотной абляции почечных артерий

Метаболические нарушения, в частности ожирение и СД, являются одним из факторов риска развития АГ и, более того, зачастую способствуют формированию резистентности данного заболевания к терапии.

Жировая ткань рассматривается как эндокринный орган, способный активировать ренин-ангиотензин-альдостероносую систему (РААС), способствуя задержке натрия и воды и гиперволемии. Гиперсимпатикотонию у лиц, страдающих ожирением, пытались объяснить различными механизмами, включая гиперинсулинемию и высвобождение лептина из адипоцитов. При абдоминальном ожирении происходит компенсаторная активация СНС, направленная на повышение энергетических затрат организма и стабилизацию массы тела. Однако, в патологических условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии симпатическая гиперстимуляция сердца, сосудов и почек вызывает АГ [23]. Вероятнее всего, механизм возникновения АГ при ожирении связан с взаимодействием РААС и СНС. Посредством почечных симпатических нервов осуществляется стимуляция высвобождения ренина, а при блокаде рецепторов ангиотензина у лиц с АГ и ожирением регистрируется существенное угнетение СНС [24]. Помимо этого, при ожирении адипоцитами синтезируется избыточное количество провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухолей и др.), усугубляющих эндотелиальную дисфункцию при АГ.

Большинство обследованных пациентов с резистентной АГ имели избыточную массу тела или ожирение, абдоминальное ожирение диагностировано более чем у 80% больных. Определение адипокинового профиля проводилось всем пациентам с РАГ, независимо от массы тела, в динамике двухлетнего наблюдения. Было выявлено повышение уровня лептина крови через 1 и 2 года после вмешательства по сравнению с исходными показателями ($p < 0,001$); со стороны адипонектина и резистина динамики не отмечалось (таблица 1).

Таблица 1 – Динамика уровней гормонов жировой ткани в общей группе пациентов в динамике после ренальной денервации (Me (LQ; UQ))

Пок-ль	Исход	6 мес.	1 год	2 года
Лептин	41,74 (18,35; 67,25)	47,55 (23,86; 68,69) $p=0,429$	54,93 (29,37; 84,63) $p<0,001$	45,82 (28,10; 83,85) $p<0,001$

Продолжение таблицы 1				
Ади- пек- тин	7,21 (4,87; 8,36)	7,20 (4,42; 8,34) p=0,429	8,06 (4,05; 8,68) p=0,212	7,90 (3,21; 10,24) p=1,0
Резис- тин	4,60 (4,12; 5,66)	4,69 (3,90; 5,94) p=0,429	4,59 (3,90; 5,78) p=0,755	4,48 (3,79; 5,38) p=0,742
Примечание - p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем.				

Отдельно исследован адипокиновый профиль у пациентов с РАГ, ассоциированной с СД 2 типа. АГ развивается у 50–80% больных СД, что может быть обусловлено частым наличием ожирения и подключением связанных с ним механизмов повышения АД. Высокая эндокринологическая активности мезентериальных адипоцитов на фоне их гипертрофии сопровождается также макрофагальной их инфильтрацией с развитием воспалительных реакций. Метаболические изменения при этом наиболее выражены именно у пациентов, страдающих нарушениями углеводного обмена. В проспективное интервенционное исследование было включено 43 больных РАГ, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа. Все больные с СД получали терапию статинами согласно рекомендациям.

По результатам лабораторных тестов через полгода после РДН существенной динамики адипокинов отмечено не было. Вместе с тем, через год наблюдения имело место значимое снижение уровня ФНО- α (от $6,8 \pm 3,1$ до $6,2 \pm 3,1$ пг/мл; $p=0,004$), степень которого была связана со снижением вариабельности САД в ночной период ($R=0,49$; $p=0,008$). Кроме того, через год было достигнуто существенное повышение уровня адипонектина (от $6,4 \pm 3,8$ до $7,4 \pm 4,5$ мг/дл; $p=0,03$) и лептина крови (от $39,4 \pm 24,5$ до $54,2 \pm 32,9$ нг/мл; $p=0,0001$). Связи динамики этих адипокинов со степенью антигипертензивного эффекта выявлено не было. Средние значения резистина и ИЛ-6 после РДН не изменились (от $5,0 \pm 1,6$ и $5,1 \pm 1,9$ нг/мл; $p=0,7$ для резистина; от $4,7 \pm 4,6$ до $5,1 \pm 4,7$ пг/мл; $p=0,6$ для ИЛ-6). Для сравнения динамики уровня адипокинов в зависимости от ответа на вмешательство пациенты были разделены на 2 группы: респондеры (со степенью снижения САД на 10 и более мм рт. ст.) и нереспондеры (с меньшей степенью снижения САД). Значимые отличия динамики адипокинов в этих двух группах больных отсутствовали.

Целью исследования была проверка гипотезы о том, что РДН может изменить адипокиновый профиль у больных РАГ, ассоциированной с СД 2 типа. ФНО- α известен

как цитокин, синтезируемый макрофагами, способный вызывать некроз опухолей, а также снижать вес тела [22]. Поскольку позже было установлено, что ФНО- α секретируется и жировыми клетками, он был отнесён к числу адипокинов. Помимо провоспалительной активности, ФНО- α способен снижать чувствительность тканей к инсулину путём фосфорилирования субстрата инсулинового рецептора серина, а также нарушать липидный обмен, что объясняет его участие в атерогенезе. Кроме того, ФНО- α может оказывать и гипертензивное действие, поскольку принимает участие в транскрипции ренина в клетках юстагломерулярного аппарата почек, а также увеличивает чувствительность рецепторов к ангиотензину II, а следовательно, повышает глобальный симпатический тонус. Поэтому снижение продукции ФНО можно рассматривать как дополнительный способ предупреждения прогрессирования атеросклероза, улучшения контроля углеводного обмена и АД. Продукция ФНО- α регулируется при участии $\alpha 2$ - и β -рецепторов, локализованных на норадренергических нервных окончаниях и макрофагах, в связи с чем снижение степени симпатической гиперактивации может быть одним из механизмов подавления секреции этого цитокина. Обнаруженная нами зависимость уменьшения уровня ФНО- α от снижения вариабельности САД косвенным образом может отражать связь угнетения продукции данного адипокина с подавлением симпатической активности. Адипонектин является специфическим адипокином, поскольку синтезируется исключительно адипоцитами, а его экспрессия в подкожном жире выше, чем в висцеральном [22]. В противоположность большинству других адипокинов адипонектин повышает чувствительность к инсулину и улучшает контроль гликемии [25], а также обладает антиатерогенными и противовоспалительными эффектами. Кроме того, адипонектин уменьшает повреждение эндотелия сосудов и стимулирует выработку оксида азота. При этом низкий уровень адипонектина связан с повышением сосудистой жёсткости, развитием ГЛЖ и АГ. Поэтому стратегия повышения уровня адипонектина может быть самостоятельной целью лечения, так как позволяет ожидать предупреждение сердечно-сосудистых осложнений и коррекцию метаболических нарушений. Как известно, продукция адипонектина регулируется симпатико-адреналовой системой, при этом альдостерон ингибирует продукцию адипонектина [22]. Уменьшение секреции альдостерона после РДН в настоящее время рассматривается как один из ведущих механизмов реализации эффектов данного вмешательства, поэтому повышение уровня адипонектина может быть следствием снижения подавляющих влияний альдостерона на его экспрессию адипоцитами. С другой стороны, адипоциты вырабатывают альдостерон – стимулирующий фактор, и уменьшение продукции этого фактора вследствие снижения активности воспаления в жировой ткани при снижении тонуса СНС может быть

дополнительной причиной уменьшения секреции альдостерона, также как и непосредственный эффект адипонектина на активность СНС. Вместе с тем, симпатическая активность жировой ткани в нашем исследовании не изучалась, поэтому мы можем только предполагать о снижении симпатической стимуляции висцерального жира после РДН, как одной из причины повышения уровня циркулирующего адипонектина. Хотя в общей группе больных через 1 и 2 года наблюдалась лишь тенденция к повышению данного показателя, полученные нами результаты касательно пациентов с РАГ в сочетании с СД 2 типа согласуются с работой Eikelis N. с соавт., документировавшими рост уровня адипонектина у больных РАГ после РДН [26]. Закономерно, что динамика адипонектина не имела прямой зависимости от степени антигипертензивного ответа на вмешательство, что свидетельствует о самостоятельном адипонектин-модулирующем эффекте РДН.

Лептин в норме регулирует потребление пищи в зависимости от имеющихся запасов и энергетических затрат. Анорексигенное действие лептина реализуется посредством активации ядер гипоталамуса. Патологические эффекты лептина к настоящему времени остаются малоизученными, и данные о влиянии лептина на сердечно-сосудистую систему, уровень АД и углеводный обмен весьма противоречивы. Так, введение лептина мышам с нормальной массой тела сопровождалось повышением АД, а введение его мышам с ожирением (ob/ob тип), напротив, приводило к снижению САД и массы тела при сравнении с контролем [22]. Лептин обладает рядом эффектов, теоретически способствующих снижению АД, увеличивает образование оксида азота и повышает чувствительности к инсулину. Вместе с тем, лептин стимулирует активацию СНС со всеми вытекающим отсюда последствиями, а катехоламины, в свою очередь, подавляют продукцию лептина. Кроме того, гормон усиливает активность симпатических нервов в бурой жировой ткани, надпочечниках, почках и скелетных мышцах. При этом повышение активности СНС стимулирует расход энергии, что может быть дополнительным механизмом снижения гликемии. Однако, есть работы с противоположным результатом, свидетельствующие о том, что повышение лептина ассоциируется с ухудшением гликемического контроля [25]. Документированное в нашем исследовании увеличение циркулирующего лептина после РДН оказалось неожиданным и противоречит данным Eikelis N. с соавт. [26], не выявившим динамики этого адипокина через 3 месяца после вмешательства, что могло быть связано с коротким сроком наблюдения, тогда как по нашим данным этот эффект развивался только к году наблюдения. Можно предположить, что повышение уровня лептина могло носить вторичный характер в ответ на снижение тонуса СНС согласно механизму отрицательной

обратной связи, однако, клиническая значимость этого феномена может служить предметом будущих исследований.

Резистин еще один компонент семейства адипокинов, который, как считается, снижает инсулиночувствительность и рассматривается в качестве маркера атеросклероза. Однако, на современном этапе биологические и патофизиологические эффекты резистина в организме человека до конца не выяснены, и данная проблематика остается темой научных дискуссий. Мы не выявили изменения уровня этого гормона после РДН, поскольку большинство пациентов до вмешательства имели нормальные значения резистина, что могло быть связано с приёмом статинов, которые, как известно, снижают уровень этого адипокина.

ИЛ-6 – известный провоспалительный белок, и до 30% циркулирующего ИЛ-6 синтезируется жировыми клетками, что позволяет классифицировать этот цитокин как адипокин. Найдено, что концентрация ИЛ-6 может быть предиктором развития СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [22]. ИЛ-6, также как ФНО- α , секретируется в повышенных количествах при ожирении и ведёт к развитию инсулинрезистентности, но это происходит лишь на уровне печеночных и жировых клеток, тогда как в нервной системе и мышечной ткани этот цитокин скорее повышает чувствительность к инсулину и усиливает утилизацию глюкозы. Кроме того, ИЛ-6 в печени стимулирует выделение глюкозы и угнетает синтез гликогена как в печени, так и в мышечных клетках. Такой механизм обеспечивает при выполнении физической нагрузки высвобождение энергетических резервов – глюкозы, жирных кислот, а также способствует повышению их утилизации. Следовательно, ИЛ-6 является самостоятельным регулирующим фактором, а отсутствие его динамики после РДН у больных РАГ, ассоциированной с СД 2 типа, свидетельствует о сложности и неоднозначности процессов, происходящих после вмешательства.

Таким образом, данное исследование впервые показало, что РДН может оказывать благоприятное влияние на адипокиновый профиль у больных РАГ, ассоциированной с СД 2 типа. Подавление секреции ФНО- α , а также повышение продукции адипонектина и лептина могут способствовать снижению АД вследствие реализации их метаболических эффектов.

Прогрессирующее повышение концентраций лептина после РДН в общей группе пациентов вне зависимости от массы тела, также могло являться компенсаторным на отсутствие повышения активности СНС в ответ на возрастающие концентрации лептина на фоне развивающейся лептинорезистентности у пациентов с ожирением. Вместе с тем,

клиническая значимость повышения лептина крови после РДН требует дальнейшего изучения.

Способ отбора больных резистентной артериальной гипертонией на проведение процедуры симпатической денервации почечных артерий

Как известно, суть РДН заключается в разрушении симпатических нервных волокон, расположенных в адвентиции почечных артерий и активно участвующих в регуляции системного АД. Как показали проведённые исследования, деструкция почечных нервов сопровождается развитием выраженного и длительно сохраняющегося антигипертензивного эффекта [13, 14], однако значимое снижение АД происходит далеко не у всех пациентов. Так, число респондеров (лиц со снижением САД ≥ 10 мм рт.ст.) по данным разных исследований колеблется от 60 до 80% [13, 14]. Учитывая высокую стоимость процедуры и пока ещё недостаточно предсказуемую вероятность ответа, весьма актуальным становится поиск предикторов эффективности РДН, что позволит проводить отбор пациентов с наиболее высокой вероятностью развития антигипертензивного эффекта. К настоящему времени получены данные о том, что одними из предикторов эффективности РДН являются исходный уровень офисного САД ≥ 180 мм рт. ст. и число аблаций [27], однако этот вопрос продолжает активно изучаться.

Вместе с тем, известен способ прогнозирования эффективности симпатической РДН, основанный на использовании трёхкомпонентной шкалы, включающей уровень САД, ИМТ и спонтанную барорефлекторную чувствительность по данным плетизмографии [28].

К недостаткам предлагаемой трехкомпонентной шкалы предикторов эффективности РДН относятся трудоемкость, относительно высокая стоимость и малодоступность в реальной клинической практике.

Другим известным способом отбора больных на РДН является 10-ступенчатая схема обследования пациентов с РАГ [28]. Согласно этой схеме каждый последующий этап проводится при отрицательном результате предыдущего исследования. Данная схема включает поэтапное определение следующих параметров: 1) содержание норэпинефринов в утренней моче; 2) уровень средне-ночного САД; 3) суточный профиль АД; 4) содержание норметанефринов в суточной моче; 5) измерение альдостерон-ренинового соотношения в сыворотке крови; 6) определение баро-рефлекторной чувствительности; 7) оценка variability сердечного ритма по данным суточного мониторирования ЭКГ; 8) измерение активности ренина плазмы крови; 9) измерение концентрации метанефринов и норметанефринов плазмы крови. Заключительным десятым этапом является определение симпатической нервной активности по данным нейромиографии.

К недостаткам данного способа относятся сложность алгоритма, а также высокая стоимость и малоприменимость в повседневной практике врача таких процедур, как оценка барорефлекторной чувствительности и нейромиография.

Среди отечественных способов отбора пациентов с РАГ для выполнения процедуры РДН известен способ, основанный на автоматическом измерении офисного АД и β -адренореактивности эритроцитарных мембран (β -АРМ) [29]. Согласно данному способу выполнение процедуры РДН считают целесообразным при значениях САД 170 мм рт. ст. и выше и β -АРМ 40 ус. ед. и выше. Недостатками данного способа является ориентировка только на значения офисного АД без учёта параметров суточного профиля, дающего более полную информацию об уровнях АД на фоне дневной активности и в ночное время, а также малодоступность в рутинной практике определения β -адренореактивности эритроцитарных мембран.

Нами был разработан новый способ отбора пациентов для процедуры РДН. Он включает лабораторные тесты (исходные показатели ТИМП-1 и уровень суточной экскреции метанефринов с мочой) и параметры суточного мониторинга АД.

Данный способ отбора на процедуру РДН может быть легко применим при отборе пациентов, как в поликлинике, так и в стационаре, что делает его доступным в реальной врачебной практике.

Способ заключается в следующем: на этапе отбора больных для процедуры РДН пациенту на фоне подтверждённой неэффективности полнодозовой комбинированной антигипертензивной терапии проводят суточное мониторирование АД, согласно общепринятым рекомендациям. По результатам СМАД оценивают средне-суточное САД (САД-24), среднее САД и «нагрузка» повышенным САД в ночной период, а также вариабельность САД в дневной период. Кроме того, у пациента берут образцы венозной крови с последующим определением уровня ТИМП-1 и образцы суточной мочи с определением содержания метанефринов, используя коммерческие наборы реактивов.

Указанные показатели заносят в уравнение:

$$Y = -0,34 + 0,0088 \times X_1 + 0,0285 \times X_2 - 0,0123 \times X_3 + 0,0162 \times X_4 + 0,0026 \times X_5 - 0,0012 \times X_6$$

где Y- переменная-отклик

- 0,34- стандартизованный коэффициент

X_1 - X_6 - значения переменных факторов - предикторов

X_1 - среднесуточное САД,

X_2 - вариабельность САД днем,

X_3 - САД ночью,

X₄- «нагрузка» повышенным САД ночью (процент времени, в течение которого АД превышает 120/80 мм рт.ст.),

X₅- концентрация метанефринов в суточной моче,

X₆- концентрация ТИМП 1-го типа в плазме крови.

В тех случаях, когда в результате внесения данных в уравнение получают значение $\geq 0,5$, результат вмешательства следует прогнозировать как положительный, поскольку ожидаемая степень снижения средне-суточного САД составит ≥ 10 мм рт. ст., а при значении $< 0,5$ проведение РДН с целью снижения АД можно считать нецелесообразным. Уравнение применимо для лиц обоего пола, независимо от возраста.

Техническим результатом применения предлагаемого способа является возможность прогнозирования антигипертензивной эффективности процедуры РДН, что снижает риск инвазивных осложнений для пациента, уменьшает стоимость неэффективных затрат на проведение дорогостоящей процедуры.

Клинические примеры, подтверждающие преимущества предлагаемого способа прогнозирования вероятности снижения среднесуточного САД ≥ 10 мм рт. ст. от исходных значений у пациентов с РАГ после выполнения процедуры РДН:

Пациентка С., 59 лет, имеющая медикаментозно-резистентную форму АГ: значения 24-часового САД на фоне 3-х компонентной полнодозовой антигипертензивной терапии, включая приём диуретика- 159 мм рт. ст., средненочное САД-143 мм рт. ст., нагрузка повышенным САД в ночное время -100%, вариабельность САД в дневной период=22. По результатам лабораторного исследования, концентрация ТИМП-1=634,6 нг/мл, а суточная экскреция метанефрина с мочой составила 128 мкг/сут. Пациентке была выполнена стандартная процедура РДН путем эндоваскулярной радиочастотной абляции почечных артерий. Пациентка успешно перенесла процедуру и была выписана из стационара. По результатам регрессионного уравнения было получено значение, равное 1, что соответствует эффективной РДН. При последующем наблюдении, проведенном через 6 месяцев после процедуры было отмечено выраженное снижение АД – Δ АД-24ч составила -16/-10 мм рт.ст.

Клинический пример 2.

Пациентка Н, 62 лет, имеющая РАГ: значения 24-часового САД в условиях 4-х компонентной полнодозовой антигипертензивной терапии с участием диуретика- 159 мм рт.ст., средненочное САД-145 мм рт.ст., нагрузка повышенным САД в ночное время -96%, вариабельность САД в дневной период=9, и, по результатам лабораторного исследования, концентрация ТИМП-1=690,2 нг/мл, а суточная экскреция метанефрина с мочой - 11 мкг/сут. Пациентке была выполнена стандартная процедура РДН путем

эндоваскулярной радиочастотной абляции почечных артерий. Осложнений от проведённого вмешательства не было. По результатам регрессионного уравнения было получено значение, равное 0,3, что соответствует неэффективной РДН. При последующем наблюдении, проведенном через 6 месяцев после процедуры, было отмечено повышение АД-24ч по сравнению с исходными значениями на 23/11 мм рт.ст. без данных за повреждение почечных артерий. Такой результат нельзя отнести к успешным, и пациентке была усилена антигипертензивная терапия.

Таким образом, комплексная оценка исходных значений систолического 24-часового и средне-ночного АД, нагрузки САД в ночное время, вариабельности САД днём, а также концентрации ТИМП-1 в пробах венозной крови и содержания метанефринов в суточной моче у пациентов с РАГ позволяет прогнозировать целесообразность проведения процедуры РДН с целью снижения АД. Применение данного способа в клинической практике может послужить инструментом оптимизации отбора пациентов с целью повышения эффективности РДН при лечении РАГ.

Органопротективные эффекты ренальной денервации

Распространенность ГЛЖ у пациентов с РАГ, несмотря на доказанную эффективность в этом отношении антигипертензивных препаратов, остается крайне высокой. Крупный многоцентровой ретроспективный анализ показал, что у 55-75% больных с РАГ выявляются признаки ГЛЖ [30]. Самостоятельный вклад ожирения (65,7%), метаболического синдрома (63,7%), СД (38,6%) и поражения органов-мишеней у данной категории больных в значительной мере усугубляет прогноз [31]. При этом определен и самостоятельный вклад резистентного характера гипертонии в 4-х кратное повышение общего числа кардиоваскулярных событий (19,6%), в том числе с летальными исходами в 8,3% случаев [32].

Вовлеченность ГЛЖ в снижение коронарного резерва подтверждается результатами многочисленных исследований, что имеет значение не только в условиях атеросклеротического поражения коронарных артерий, но и в условиях их интактности. Установлена связь снижения коронарного резерва с повышением индекса ММЛЖ более или равно, чем на 50% от нормы ($p=0,005$) [15]. И наряду с неоспоримым влиянием непрерывно растущей миокардиальной массы, немаловажную роль здесь играют механизмы тканевой РААС, эндотелина и тромбоксана А₂, определяющих развитие гипертрофии мышечного слоя артерий, гиалиноза, артериолосклероза, что неуклонно ведет не только к сужению просвета сосудов, но и уменьшению их количества [33]. Данные механизмы лежат в основе высокой частоты встречаемости не только безболевого форм ишемии у пациентов с АГ, но и классического стенокардитического болевого

синдрома. Вместе с тем, снижение коронарного резерва у больных с АГ находит свое подтверждение и в условиях отсутствия ГЛЖ [34].

Первые публикации, посвященные изучению кардиопротективной эффективности ренальной денервации, появились в 2012 году. Мета-анализ крупных исследований по изучению эффективности РДН явился основой убедительной доказательной базы по улучшению отдельных показателей эхокардиографии (ЭхоКГ) и МРТ, таких как ММЛЖ и размеры левого предсердия, с пролонгацией и нарастанием эффекта от 6 к 12 месяцам после вмешательства [35, 36]. Несмотря на это, использовать эти результаты широко в клинической практике пока не представляется возможным, в связи с чем продолжается активное изучение данного вопроса.

Среди инструментальных методов обследования пациентов кардиологического профиля наибольшую распространенность получили 4 неинвазивные методики: ЭхоКГ, МРТ, компьютерная томография (КТ) и перфузионная сцинтиграфия миокарда. Выбор той или иной методики зависит от перечня целей, которые преследует врач в диагностическом поиске.

Одной из основополагающих методик обследования пациентов с АГ, позволяющих оценить не только анатомические, но и функциональные параметры сердца, является ЭхоКГ. Изучение структурных и функциональных особенностей камер сердца, клапанного аппарата и выходных трактов магистральных сосудов, локальной и глобальной сократительной функции миокарда, его диастолической функции является определяющим не только в отношении прогноза пациента, но, подчас, и определении тактики ведения. В настоящее время ЭхоКГ среди функциональных методов исследования в клинической практике занимает лидирующие позиции, являясь «золотым стандартом» обследования пациентов с АГ. Это обусловлено рядом преимуществ метода, среди которых доступность и неинвазивность, отсутствие противопоказаний и сопряженных с исследованием побочных явлений, низкая стоимость, быстрота проведения и обработки полученных данных. Результаты ЭхоКГ позволяют не только документировать наличие кардиального поражения у пациентов с АГ, но и, как показывает опыт проведенных исследований, прогнозировать риск нежелательных исходов.

Сцинтиграфия миокарда – это метод, впервые предложенный в 1927 году, но к началу XXI века зарекомендовавший себя, как один из приоритетных в диагностике коронарной ишемии. Использование метода наиболее оправдано для изучения структурно-функциональных изменений органов-мишеней, определения показаний к реваскуляризирующим методам лечения путем выявления зон гипоперфузии, в то время как в количественной оценке показателей сердечной мышцы, ее массы, показателей

диастолической функции, детальном изучении поражения коронарного русла использование его весьма ограничено. Метод нашел свое применение у пациентов с АГ, где он используется для выявления зон гипоперфузии, зачастую обусловленных снижением коронарного резерва [37]. Метод стресс-сцинтиграфии миокарда с использованием дипиридамола нашел свое применение для изучения предикторов безболевого поражения у пациентов с резистентной АГ, где доказал высокое распространение (28%) ишемии миокарда, а также ее связь с СД, ожирением, частотой сердечных сокращений (ЧСС), индексом ММЛЖ и микроальбуминурией в обследуемой когорте [38]. Немаловажное значение в решении вопроса широты использования сцинтиграфии миокарда как рутинного метода у пациентов с АГ имеют также сопутствующая лучевая нагрузка и использование радиофармпрепаратов. Попытки применения сцинтиграфии сердца с использованием метайодбензилгуанидина не доказали информативности метода в прогнозировании антигипертензивной эффективности РДН, но, вместе с тем, подтвердили значимое снижение сердечного симпатического тонуса ($p=0,02$) [39].

Компьютерная томография сердца является высокоинформативным методом в отношении верификации ИБС, выявления коронарного атеросклероза, анатомических особенностей и аномалий развития. Вместе с тем, позволяет оценивать размеры стенок и полостей сердца, в том числе, в качестве определения показаний к хирургической коррекции нарушений ритма сердца. Однако, широкого применения этот метод среди категории пациентов с АГ не находит. Это обусловлено не только сопутствующей лучевой нагрузкой и дороговизной, но и необходимостью в ряде случаев применения нефротоксичных контрастных препаратов.

В настоящее время МРТ находит все большее применение у пациентов с АГ. И результаты 2012 года, где специфичность, информативность и диагностическая значимость МР-методики составили не менее 90%, подтверждают это [40]. Среди больных с ГБ в последнее время МР-томография находит широкое использование. Обусловлено это, прежде всего, высокой информативностью и точностью в изучении поражения органов-мишеней (миокарда, головного мозга и почек), выявления вторичных форм АГ, сосудистых осложнений заболевания. Высокая информативность методики с применением отсроченного контрастирования показана при использовании у пациентов со стенозом аортального клапана, что позволило не только визуализировать очаги субэндокардиального накопления парамагнетика и их регресс после полной гемодинамической хирургической коррекции стеноза аортального клапана, но и

установить показания к репротезированию клапана при прогрессировании зоны накопления парамагнетика после хирургической коррекции [17].

Использование МРТ сердца с контрастированием у гипертоников с клиникой ишемии и интактными эпикардальными коронарными артериями позволило документировать микроваскулярное поражение миокарда у 45% обследованных [41]. Применение в клинической практике стресс-МРТ миокарда с использованием аденозина позволило идентифицировать особенности миокардиального повреждения у гипертоников с микроваскулярной болезнью в сравнении с пациентами, страдающими документально подтвержденной ИБС со стенозами коронарных артерий. К ним отнесли диффузный характер гипоперфузии, циркулярность поражения и вовлечение в процесс не более 1/3 толщины миокарда [42].

В исследование включено 35 пациентов с РАГ (16 мужчин и 19 женщин) в возрасте $55,7 \pm 8,5$ лет и исходным уровнем АД $161,6 \pm 23,6 / 90,8 \pm 19,1$. Среди факторов риска большое распространение получили дислипидемия (100%), ожирение (71,4%), нарушения углеводного обмена 51,3% и курение (31,4%). Среднее количество принимаемых антигипертензивных препаратов было $4,0 \pm 1,1$. У пациентов отсутствовала клиника ИБС, ни у одного не было выявлено гемодинамически значимого атеросклероза коронарных артерий, что было документировано путем коронароангиографии (КАГ) или мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий (МСКТ).

Проведение РДН сопровождалось значимым снижением суточного АД через 6 ($147,8 \pm 17,8 / 83,7 \pm 15,5$ мм рт. ст., $p < 0,001$) и 12 месяцев ($145,3 \pm 14,5 / 81,2 \pm 12,6$ мм рт. ст., $p < 0,001$)

Накопление парамагнетика по данным МРТ сердца с отсроченным контрастированием было отмечено у 100% обследованных в исходе наблюдения. При этом накопление охватывало не более 1/3 толщины миокарда ЛЖ при отсутствии анамнестических указаний на перенесенный инфаркт или воспалительные изменения, которые могли быть причиной повреждения сердечной мышцы, а потому расценено как субклиническое.

Объем повреждения миокарда значимо регрессировал уже через 6 месяцев после ренальной денервации с нарастанием эффекта до 12 месяцев наблюдения. Регресс ММЛЖ удалось документировать только через 12 месяцев после лечения, однако, различия были статистически значимыми при сравнении с исходными данными (таблица 2). И если к 6 месяцам наблюдения у 12 из 35 обследованных отсутствовал регресс ГЛЖ, то через 12 месяцев пациентов без динамики ММЛЖ уже было всего 5.

Таблица 2 – Динамика показателей МРТ сердца с контрастированием у пациентов после РДН

Показатель	Исход, n=35 Me [LQ;UQ]	6 месяцев n=33 Me [LQ;UQ], p	12 месяцев n=25 Me [LQ;UQ], p
Объем включения парамагнетика, см ³	2,1 [1,3; 3,2]	1,49 [0,98;2,09], P=0,031	1,23 [0,65;2,3], P=0,008
ММЛЖ, г	224,8 [177,2; 30]	219,3 [182,0;290,0], P=0,163	183,7 [157,7;241,3], P=0,008

Примечание - ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка.

Дополнительно, анализ показателей МРТ сердца с контрастированием отдельно в мужской и женской группе. Статистический анализ показал, что уже через 6 месяцев в сравнении с исходными данными у мужчин регистрируется отчетливый регресс ММЛЖ (295,7 г [235; 350]; 260,4 г [201,9; 325,1]; p=0,039) с сохранением значимости различий и к 12 месяцам после РДН (295,7 г [235; 350]; 228,0 г [174,8; 275,9]; p=0,026), в то время как у женщин достоверных различий ни к 6, ни к 12 месяцам после РДН отмечено не было (196,9 г [170,2; 283]; 165,9 г [144,7; 219,3]; p=0,096) (рисунок 1). Очевидно, что пациенты мужского пола достигают регресса ГЛЖ в более ранний период после инвазивного лечения, сохраняя преимущество к окончанию наблюдения над пациентами женского пола по показателям регресса ремоделирования левого желудочка.

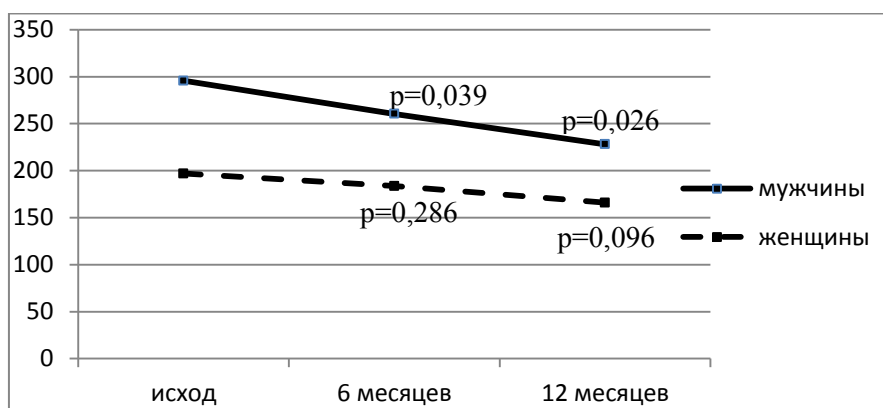


Рисунок 1 – Динамика ММЛЖ по данным МРТ сердца с контрастированием у мужчин и женщин

Анализируя регресс объема включения парамагнетика в миокард, удалось установить, что пациенты как мужского (2,12 см³[1,52; 3,38]; 1,48 см³ [1,09; 2,12]; p=0,078), так и женского пола (1,98 см³ [1,14;2,79]; 1,53 см³ [0,72; 1,82]; p=0,074) имеют близкие к достоверным различия показателей через 6 месяцев после инвазивного лечения в сравнении с исходными данными. Однако, через 12 месяцев в группе женщин объем

включения продолжал уменьшаться ($1,98 \text{ см}^3$ [1,14; 2,79]; $0,83 \text{ см}^3$ [0,64; 1,57]; $p=0,043$), в то время как у мужчин объем включения значительно не изменился (рисунок 2).

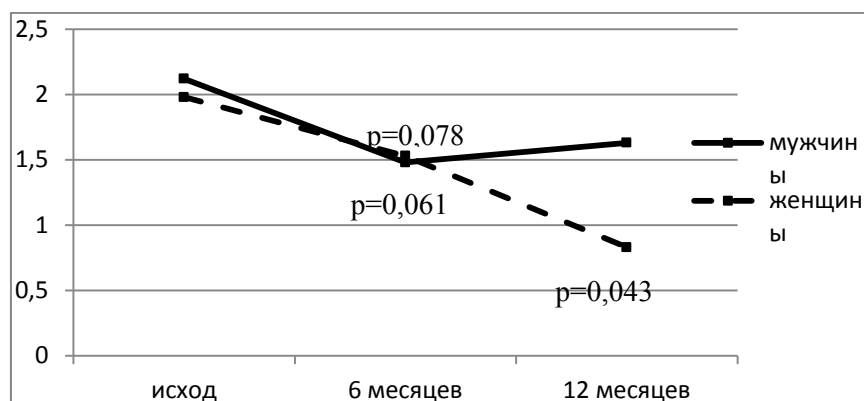


Рисунок 2 – Динамика объема включения парамагнетика по данным МРТ сердца с контрастированием у мужчин и женщин

На основании выраженности снижения «офисного» АД, пациенты были поделены на две группы: нереспондеры со снижением «офисного» САД < 10 мм рт. ст, респондеры со снижением «офисного» САД ≥ 10 мм рт. ст. Через 6 месяцев их количество составило 25,7% ($n=9$) и 74,3% ($n=26$) соответственно, а через 12 месяцев 20% ($n=7$) и 80% ($n=28$). Клинически группы были сопоставимы по возрасту ($55,2 \pm 9,9$ и $55,0 \pm 9,1$ лет, $p=0,92$), уровню суточного АД ($156,1 \pm 13,1/89,6 \pm 15,4$ и $162,5 \pm 21,3/93,3 \pm 16,5$ мм рт. ст., $p>0,24$), объему гипотензивной терапии ($3,7 \pm 0,9$ и $3,9 \pm 1,0$ мм, $p=0,43$), ММЛЖ ($296,2$ [224,8;357,6] и $208,2$ г [177,2;295,2]; $P=0,15$) и объему включения контраста ($2,04$ [1,33;2,41] и $1,78 \text{ см}^3$ [1,22;3,52]; $P=0,89$). Лучший регресс кардиальных изменений достигнут в группе респондеров, что закономерно в условиях адекватного снижения АД, что проявилось в значимом регрессе как ММЛЖ, так объема повреждения миокарда уже через 6 месяцев после РДН с нарастанием кардиопротективного эффекта до годового этапа (таблица 3). Вместе с тем, у нереспондеров, несмотря на отсутствие должного снижения АД, также отмечен регресс ГЛЖ через 6 месяцев. К году наблюдения, несмотря на продолжающееся снижение ММЛЖ, при сравнении с исходными данными статистической значимости выявить не удалось (таблица 4).

Таблица 3 – Динамика показателей МРТ сердца с контрастированием у респондеров после РДН

Показатель	Исход (Me [LQ;UQ])	6 месяцев (Me [LQ;UQ], p)	1 год (Me [LQ;UQ], p)
Вкл., см^3	1,99 [1,22;3,52]	1,53 [0,98;2,09] $p=0,044$	0,86 [0,59;2,93], $p=0,052$
ММЛЖ, г	201,9 [174,3;295,2]	201,7 [176,8;296] $p=0,038$	174,8 [145,7;228], $p=0,034$

Примечание. Vвкл. – объем включения парамагнетика; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка.

Таблица 4 – Динамика показателей МРТ сердца с контрастированием у нереспондеров после РД

Показатель	Исход (Me [LQ;UQ])	6 месяцев (Me [LQ;UQ], p)	1 год (Me [LQ;UQ], p)
Vвкл, см ³	2,04 [1,33;2,41]	1,49 [1,46;1,8], p=0,225	1,78 [1,23;2,3], p=0,235
ММЛЖ, г	296,2 [224,8;357,6]	241,3 [218,8;290,4] p=0,046	236,9[202,5;299,4] p=0,144

Примечание - Vвкл. – объем включения парамагнетика; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка.

Вместе с тем, проведенный корреляционный анализ отдельно в группах сравнения установил, что у респондеров имеется умеренная связь динамики «офисного» САД через 12 месяцев после РДН и динамики объема включения парамагнетика в одноименные сроки ($r=-0,52$, $p=0,034$) (рисунок 3). Таким образом, для респондеров выраженность снижения АД к окончанию наблюдения связана с регрессом включения парамагнетика в миокард.

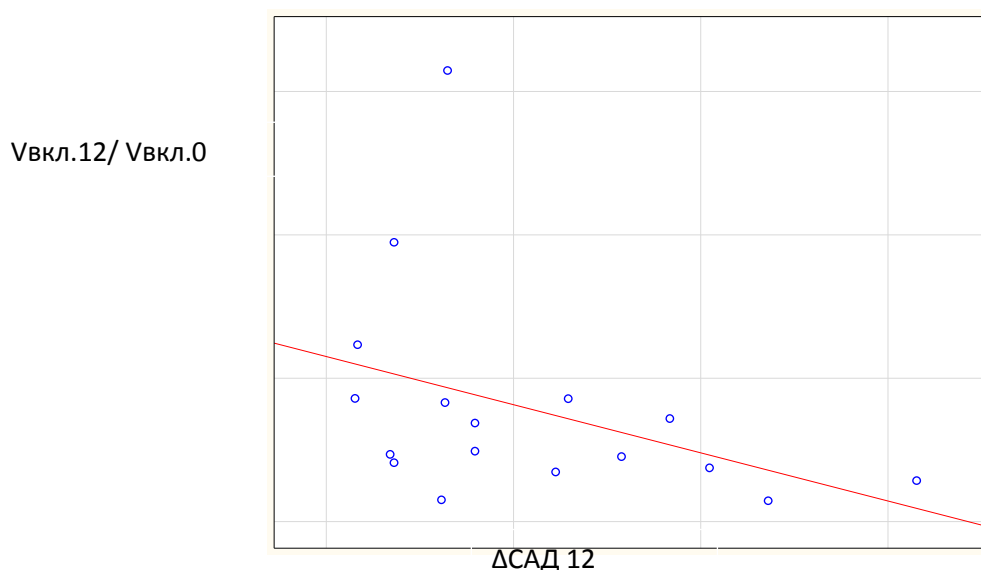


Рисунок 3 – Корреляция динамики «офисного» САД через 12 месяцев после РДН и регресса объема включения парамагнетика в миокард в группе респондеров

Дополнительно анализ был проведен в группах пациентов, образованных в соответствии с уровнем вариабельности суточного САД по данным СМАД. Таким образом, были сформированы 2 группы: 1 группа – с нормальной (SSD <15 мм рт. ст., n=13) и 2 группа - с повышенной вариабельностью АД (SSD ≥15 мм рт. ст., n=22).

Несмотря на отсутствие межгрупповых различий в исходном уровне АД, возрасте, количестве принимаемых препаратов, выраженности кардиальных изменений, лучший и статистически достоверный регресс патологических изменений отмечен у пациентов с повышенной вариабельностью АД. Так, уже через 6 месяцев после РДН в этой группе общий объем накопленного парамагнетика и ММЛЖ значительно регрессировали с нарастанием эффекта до 1 года наблюдения (таблица 5). В группе сравнения положительная динамика не коснулась ни одного из изучаемых показателей, значения которых остались сопоставимы с исходными на всех сроках обследования (таблица 6).

Таблица 5 – Динамика показателей МРТ сердца с контрастированием у пациентов с повышенной вариабельностью АД.

Показатель	Исход (Me [LQ;UQ]), (n=22)	6 месяцев (Me [LQ;UQ], p), (n=21)	1 год (Me [LQ;UQ], p), (n=16)
Вкл., см ³	1,91 [1,14;2,76]	1,48 [0,96;1,70], p=0,121	1,36 [0,71;2,04], p=0,039
ММЛЖ, г	218,9 [176,3;327,9]	219,3 [182,0;290,4] p=0,383	185,7 [163,8;220,6] p=0,010
Примечание - Вкл. – объем включения парамагнетика в миокард; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка.			

Таблица 6 – Динамика показателей МРТ сердца с контрастированием у пациентов с нормальной вариабельностью АД.

Показатель	Исход (Me [LQ;UQ]), (n=13)	6 месяцев (Me [LQ;UQ], p), (n=12)	1 год (Me [LQ;UQ], p), (n=9)
Вкл., см ³	2,41 [1,47;3,52]	1,55 [0,98;2,14] p=0,228	1,21 [0,65;2,32] p=0,182
ММЛЖ, г	287,0 [197,3;297,5]	210,6 [162,1;283,5] p=0,386	174,8 [144,7;287,0] p=0,505
Примечание - Вкл. – объем включения парамагнетика в миокард; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка.			

Поскольку принципом действия РДН является повреждающее воздействие радиочастотной энергии на стенку почечной артерии с одной стороны, а пациенты с РАГ тропны к быстрому развитию и прогрессированию почечной дисфункции, с другой стороны - все исследователи единодушны во мнении, что необходимы дополнительные исследования безопасности и эффективности процедуры для функции почек. Исходно доплерографические суммарные средние значения показателей правой и левой почек были в пределах нормальных значений, после процедуры РДН не было выявлено каких-либо различий параметров кровотока в стволе почечной артерии, как в ранние, так и в отдаленные сроки наблюдения (таблица 7). Важно отметить, что было зафиксировано

значимое снижение резистивных индексов в сегментарных артериях (РА). Результаты можно расценивать как отчетливый нефропротективный эффект процедуры РДН, так как снижение величины РА свидетельствует о снижении периферического сопротивления дистальных сосудов почек, что уменьшает нагрузку давлением и, следовательно, риск возникновения почечной недостаточности. По данным динамической реносцинтиграфии при оценке отдельной функциональной способности почек, все показатели были градуированы по суммарному заключению специалиста лаборатории радионуклидных методов исследования по параметрам: объемный кровоток, фильтрационная функция и эвакуаторная функция почек с разделением на группы – нарушения «есть» или «нет» (рис. 4). При анализе таблиц сопряженности χ^2 определялась тенденция к снижению числа случаев встречаемости нарушений объемного кровотока через 6 и 12 месяцев после РДН. Не было выявлено изменений числа случаев нарушений фильтрационной функции почек, которая исходно наблюдалась более чем у 1/3 пациентов.

Высоко значимо сокращалось число случаев нарушений эвакуаторной функции через полгода после процедуры, сохраняя тенденцию к статистической значимости через 1 год наблюдения, вероятно за счет ее паренхиматозного компонента, что подтверждается и статистически значимым сокращением периода полувыведения индикатора из почечной паренхимы: исходные значения - $4,17 \pm 1,36$, через 6 месяцев после РДН - $3,65 \pm 1,46$, $p=0,028$, через 12 месяцев - $3,61 \pm 0,98$, $p=0,050$ и даже в более отдаленном периоде (через 2 года) - $2,92 \pm 0,79$, $p=0,001$. Лабораторные показатели СКФ (MDRD) исходно были в пределах нормальных значений, их значимого ухудшения не происходило, как в ранний период после РДН, так и при динамическом наблюдении в течение 6-12 месяцев, что так же свидетельствовало о безопасности процедуры. Была отмечена лишь тенденция к снижению СКФ через 12 месяцев, не достигавшая уровня достоверности различий (таблица 8). При персонифицированном анализе изменений СКФ после процедуры РЧД почек все пациенты, по исходным значениям СКФ, были разделены на 3 клинически значимые группы, согласно современной классификации в нефрологии (KDIGO 2012): 1 группа - с нормальной или повышенной СКФ - >90 мл/мин/1,73 м² : Ме 98,12 (90,22 - 109,72) мл/мин/1,73 м² ; 2 группа - с нормальным или легким снижением СКФ - 60-89 мл/мин/1,73 м² : Ме 78,06 (63,98 - 88,82) мл/мин/1,73 м² и 3 группа - с умеренным снижением СКФ - 60-46 мл/мин/1,73 м² : Ме 56,98 (46,25 - 59,40) мл/мин/1,73 м² . В группе 1 через неделю происходило некоторое замедление скорости кровотока у большинства пациентов, но в пределах нормальных значений. В группе 2 не наблюдалось сколько-нибудь значимой динамики. Показатели СКФ находились в пределах диапазона исходных значений. СКФ у пациентов 3-й группы не достигала критически низких

значений: у 3-х человек СКФ была стабильна, у одного пациента - повышалась в течение всего срока наблюдения. Снижение СКФ наблюдалось у одного пациента в контрольной точке 12 месяцев после процедуры, что не было связано с РДН, так как после обследования урологом, было установлено сопутствующее заболевание паренхимы почек.

Таблица 7 – Допплерографические параметры кровотока почечных артерий пациентов с РАГ после РДН

Параметры	Исходно	Через 1 неделю		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев		Через 24 месяца	
	M±SD	M±SD	p	M±SD	p	M±SD	p	M±SD	p
Vps. ствола ПА, см/с	79,9±21,4	79,9±21,4	0,82	81,5±21,9	0,85	83,0±20,7	0,34	90,2±18,7	0,19
Ved. ствола ПА, см/с	27,86±8,78	29,18±6,65	0,17	29,30±8,99	0,41	30,47±8,65	0,05	31,90±8,75	0,08
RI ствола ПА	0,65±0,13	0,63±0,07	0,14	0,63±0,07	0,09	0,61±0,10	0,16	0,65±0,06	0,18
Vps. сегм. артерий почек, см/с	43,25±8,86	43,34±8,72	0,92	42,51±7,99	0,32	44,18±9,89	0,64	48,30±7,96	0,10
Ved. сегм. артерий почек, см/с	17,34±4,05	18,42±4,25	0,01	17,79±4,56	0,42	18,74±4,64	0,06	19,75±3,36	0,01
RI сегм. артерий почек, см/с	0,60±0,07	0,57±0,06	0,00	0,58±0,06	0,04	0,57±0,06	0,01	0,59±0,06	0,04

Примечания: Vps. - пиковая систолическая скорость кровотока, ПА – почечная артерия, Ved. - конечная диастолическая скорость кровотока, RI – резистивный индекс; M±SD – среднее ± стандартное отклонение; p - уровень значимости различий значений.

Таблица 8 – Показатели уровней креатинина, скорости клубочковой фильтрации и 24-часовой протеинурии после РДН

Показатели	Исходно		Через 1 неделю		Исходно		Через 6 месяцев		Исходно		Через 12 месяцев	
	M±SD	n	M±SD	p	M±SD	n	M±SD	p	M±SD	n	M±SD	p
Креатинин крови, ммоль/л	82,7±19,5	56	82,7±18,1	1,00	84,1±20,2	48	82,5±19,4	0,34	82,2±18,4	41	86,2±23,8	0,11
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	81,7±15,6	51	81,2±14,9	0,76	80,4±15,1	41	81,9±17,4	0,46	81,2±14,4	34	77,2±15,7	0,06
Протеинурия, мг/дл	0,08±0,08	30	0,07±0,07	0,30	0,09±0,10	30	0,15±0,33	0,22	0,08±0,10	29	0,07±0,10	0,62

Примечания: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; M±SD – среднее ± стандартное отклонение; n – число пациентов; p - уровень значимости различий значений.



Рисунок 4 – Частота встречаемости нарушений функции почек по данным динамической нефросцинтиграфии исходно, через 6 и 12 месяцев после РДН

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя вышеизложенное, на данном этапе было изучено влияние РДН на адипокиновый профиль у больных РАГ, в том числе в ассоциации с СД 2 типа. Подавление секреции ФНО- α , а также повышение продукции адипонектина и лептина могут способствовать снижению АД вследствие реализации их метаболических эффектов. Вместе с тем, клиническая значимость повышения лептина крови после РДН у пациентов как с нарушениями углеводного обмена, так и без них, требует дальнейшего изучения.

Был разработан новый способ отбора больных на процедуру РДН для лечения пациентов с РАГ, основанный на параметрах суточного мониторирования АД и лабораторных тестах с определением содержания ТИМП 1-го типа в сыворотке крови и метанефринов в суточной моче.

Результатом применения способа является повышение точности прогноза для антигипертензивной эффективности симпатической РДН, что уменьшает необоснованный риск осложнений от данной процедуры у пациентов с низкой вероятностью эффективного ответа, а также стоимость дорогостоящего лечения. Изобретение доступно в рутинной клинической практике и может быть использовано в здравоохранении на любом этапе отбора пациентов.

Изучены МРТ-изменения сердца у пациентов с РАГ, закономерности динамики кардиальных изменений под влиянием РДН. У пациентов с РАГ выявлено субклиническое повреждение миокарда, регрессирующее под влиянием РДН. Регресс повреждения зависит от выраженности гипотензивной эффективности РДН и более выражен у женщин. Регресс ГЛЖ у пациентов с РАГ не зависит от антигипертензивного эффекта РДН, более выражен у мужчин. Кардиопротективные эффекты РДН более выражены у пациентов с повышенной вариабельностью АД. Полученные данные позволяют рекомендовать более широкое проведение МРТ сердца с контрастированием у пациентов с РАГ для своевременного выявления патологических изменений и коррекции терапии с целью предупреждения кардиальных осложнений.

Установлено, что после процедуры РДН у пациентов с РАГ отсутствуют значимые изменения максимальных скоростных показателей кровотока в стволе почечных артерий, а, следовательно, отсутствуют значимые посттравматические стенозирования ствола почечных артерий. В динамике 12-месячного наблюдения происходит снижение внутрпочечного периферического сопротивления сосудов и, следовательно, улучшение дистального кровотока почек (по данным доплерографии); отмечается увеличение объемного кровотока почек и улучшение ее эвакуаторной функции. Не наблюдалось отрицательной динамики суточной протеинурии и скорости клубочковой фильтрации, в

течение года не произошло прогрессирования исходно имеющейся почечной недостаточности, что позволяет сделать заключение о безопасности и нефропротективных эффектах процедуры РДН у пациентов с РАГ.

ВЫВОДЫ

1. Впервые выявлены особенности нейрогуморальных и метаболических изменений у пациентов с артериальной гипертонией, в том числе, в сочетании с сахарным диабетом.
2. Впервые выявлены плеiotропные, в том числе, противовоспалительные эффекты ренальной денервации.
3. Выявлена достоверная положительная динамика кардиальных изменений по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием, ассоциированная со степенью снижения артериального давления, и показано самостоятельное кардиопротективное влияние ренальной денервации, независимое от регресса артериального давления.
4. Документирована безопасность и нефропротективная эффективность ренальной денервации.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Щербакова Е.М. Заболеваемость населения России, 2014–2015 годы / Е.М. Щербакова // Демоскоп Weekly. – 2016. – № 683–684.
2. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. [и др.]. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией // Кардиология. – 2014. – №10. – С. 4–12.
3. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 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. – Vol. 34(4). – P. 613-622.
4. Здравоохранение в России. 2015: Стат. сб. – М.: Росстат, 2015. – С. 99.
5. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. [и др.]. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10(1). – С. 8–12.
6. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J. [et al.]. The association between medication adherence and treatment intensification with blood pressure control in resistant hypertension // Hypertension. – 2012. – Vol. 60. – P. 303–309.
7. Tsioufis C., Kordalis A., Flessas D. [et al.]. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system // Int. J. Hypertens. – 2011, 20 Jan. – No. 642416.
8. Gulati V., White W.B. Review of the state of renal nerve ablation for patients with severe and resistant hypertension // J. Am. Soc. Hypertens. – 2013. – Vol. 7(6). – P. 484–493.
9. Tsioufis C., Papademetriou V., Dimitriadis K. Long-term effects of multielectrode renal denervation on cardiac adaptations in resistant hypertensive patients with left ventricular hypertrophy // J. Hum. Hypertens. – 2016. – Vol. 30, No. 11. – P. 714–719.
10. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. [и др.]. Динамика состояния углеводного обмена после ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – № 14(5). – С. 82-90. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2015-5-82-90>.
11. Заманов Д.А., Дмитриев А.Ю., Антонов С.И. Роль ренальной денервации в улучшении результатов катетерной аблации у пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015. – Т. 19, № 3. – С. 119–129.
12. Denervation of the distal renal arterial branches versus conventional main renal artery treatment: a randomised controlled trial for treatment of resistant hypertension / // J. of Hypertension. – 2017. – Vol. 35(2). – P.369-375. doi:10.1097/HJH.0000000000001160.

13. Pekarskiy S., Baev A., Mordovin V. [et al.]. Investigators Simplicity HTN-1. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension. // *Hypertension*. — 2011. — Vol. 57. — P.911–917.
14. Simplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Simplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial // *Lancet*. — 2010 — Vol. 376. — P.1903 — 1909.
15. Houghton J.L., Pisant L.M., Carr A.A. [et al.]. Relationship of left ventricular mass to impairment of coronary vasodilator reserve in hypertensive heart disease // *Am. Heart J.* — 1991. — Vol. 121, No. 4. — P. 1107–1112.
16. Jari A., Laukkanen A., Khan H. [et al.]. Left Ventricular Mass and the Risk of Sudden Cardiac Death: A Population-Based Study // *J. Am. Heart Assoc.* — 2014. — Vol. 3, No. 6. — P. e001285. doi:10.1161/JAHA.114.001285.
17. Усов В.Ю. Парамагнитное контрастирование при магнитно-резонансной томографии миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца. — Томск, 2012. — С. 103.
18. Ripp T.M., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E. [et al.]. Predictors of Renal Denervation Efficacy in the Treatment of Resistant Hypertension // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2015. — Vol. 17, No. 12. — P. 90.
19. Salman I.M., Sattar M.A., Abdullah N.A. [et al.]. Renal functional & haemodynamic changes following acute unilateral renal denervation in Sprague Dawley rats // *Indian. J. Med. Res.* — 2010. — Vol. 131. — P. 76-82.
20. Zhang Z.H., Yang K., Jiang F.L. [et al.]. The effects of catheter-based radiofrequency renal denervation on renal function and renal artery structure in patients with resistant hypertension // *J. Clinical Hypertens. (Greenwich)*. — 2014. — Vol. 16. — P. 599–605.
21. Личикаки В.А., Пекарский С.Е., Мордовин В.Ф. [и др.]. Динамика суточных профилей артериального давления под влиянием симпатической денервации почечных артерий // *Сибирский медицинский журнал*. — 2012. — Том 27(3). — С. 57–59.
22. Шварц В. Адипокины и инсулинрезистентность // Виктор Шварц в медицинской науке, 2016. — URL: <http://viktor-schwarz.j-cell.de/publications-since/3-adipokines-and-insulin-resistance.html>.
23. Симоненко В.Б., Горюцкий В.Н., Дулин П.А. [и др.]. Роль инсулинорезистентности в патогенезе артериальной гипертензии // *Клиническая медицина*. — 2014. — Т. 92, № 9. — С. 27-33.
24. Tsioufis C., Kordalis A., Flessas D. [et al.]. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system // *Int. J. Hypertens.* — 2011. — No. 642416. — P. 7

25. Кошельская О.А., Винницкая И.В., Конько Т.Ю. [и др.]. Сравнительное рандомизированное исследование по оценке влияния длительной терапии розувастатином в сочетании с комбинацией аторвастатина и эзетимиба на показатели углеводного обмена и уровень адипокинов у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом // Кардиология. – 2015. – Т. 3. – С. 67–74.
26. Eikelis N., Hering D., Marusic P. [et al.]. The effect of renal denervation on plasma adipokine profile in patients with treatment resistant hypertension // *Frontiers in Physiology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 369. DOI10.3389/fphys.2017.00369.
27. Kandzari D.E., Bhatt D.L., Brar S. [et al.]. Predictors of Blood Pressure Response in the SYMPLICITY HTN-3 Trial // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36(4). – P. 219-227.
28. Fischell T.A., Fischell D.R., Ghazarossian V. [et al.]. Method for selection and treatment of hypertensive patients with renal denervation // 2016-07 Pub. No.: US 2016|0045257, Pub.Date Feb.18, 2016.
29. Способ отбора пациентов с медикаментозно резистентной АГ для выполнения процедуры симпатической денервации почечных артерий [Текст]: пат. 2563449 Рос. Федерация МПК А61В/ Рипп Т.М., Афанасьев С.А., Мордовин В.Ф., Реброва Н.В., Пекарский С.Е., Баев А.Е., Семке Г.В., Цымбалюк Е.В., Ситкова Е.С., Попов С.В.: заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение НИИ кардиологии. - № 2014151548; заявл. 18.12.2014; опубл. 24.08.2015. Бюл. № 26. – 8 с.
30. Cuspidi C., Vaccarella A., Negri F., Sala C. [et al.]. Resistant hypertension and left ventricular hypertrophy: an overview // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2010. – Vol. 4(6). – P. 319-314. DOI: 10.1016/j.jash.2010.10.003.
31. Armario P., Oliveras A., Del Rey H.R. (SEH-LELHA) [et al.]. Prevalence of target organ damage and metabolic abnormalities in resistant hypertension // *Med. Clin.* – 2011. - Vol. 137(10). – P. 435-439. DOI: 10.1016/j.medcli.2011.02.035.
32. Muxfeldt E.S., F. de Souza, Margallo V.S. [et al.]. Cardiovascular and renal complications in patients with resistant hypertension // *Curr. Hypertens.* - 2014. – Vol. 16(9). – P. 471. DOI: 10.1007/s11906-014-0471-7.
33. Копылов Ф.Ю., Иванов Г.Г., Дворников В.Е. Гипертрофия левого желудочка: патогенез, диагностика, прогноз // *Вестник РУДН.* – 2002. Т. 3. – С. 106–130.
34. Antony I., Nitenberg A., Foulst J.M. [et al.]. Coronary vasodilator reserve in untreated ad treated hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1993. - Vol. 22(2). – 514-520. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90058-9](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90058-9).

35. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. [и др.]. Кардиопротективные возможности ренальной денервации при лечении резистентной гипертонии, поиск предикторов эффективности // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20(6). – С. 559-567. DOI:10.18705/1607-419X-2014-20-6-559-567.
36. Lu D., Wang K., Liu Q. [et al.]. Reductions of left ventricular mass and atrial size following renal denervation: a meta-analysis // Clin. Res. Cardiol. – 2016. – Vol. 105(8). – P. 648-656. DOI: 10.1007/s00392-016-0964-2.
37. Iriarte M.I., Caso R., Murga N. [et al.]. Microvascular angina pectoris in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy and diagnostic value of exercise thallium-201 scintigraphy // Am. J. Cardiol. – 1995. – Vol. 75, No. 5. – P. 335–339.
38. Modolo R., A.P. de Faria, Paganelli M.O. [et al.]. Predictors of silent myocardial ischemia in resistant hypertensive patients // Am. J. Hypertens. – 2015. – Vol. 28, No. 2. – P. 200-207.
39. Berukstis A., Vajauskas D., Gargalskaite U. Impact of renal sympathetic denervation on cardiac sympathetic nerve activity evaluated by cardiac MIBG imaging // EuroInvention. – 2016. – Vol. 11, No. 9. – P. 1070-1076.
40. Jogiya R., Kozerke S., Morton G. [et al.]. Validation of dynamic 3-dimensional whole heart magnetic resonance myocardial perfusion imaging against fractional flow reserve for the detection of significant coronary artery disease // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 60, No. 8. – P. 756-765.
41. Andersen K., Hennersdorf M., Cohnen M. Myocardial delayed contrast enhancement in patients with arterial hypertension: initial results of cardiac MRI // Eur. J. Radiol. – 2009. – Vol. 71. – P. 75–81.
42. Bernhardt P., Levenson B., Albrecht A. [et al.]. Detection of cardiac small vessel disease by adenosine-stress magnetic resonance // Int. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 121. – P. 261–266.