

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
(Томский НИМЦ)

УДК 616.1/4

Рег.№ НИОКТР: АААА-А17-117052310076-7

Рег. № ИКРБС



УТВЕРЖДАЮ

Директор Томского НИМЦ

Член-корр. РАН

В.А. Степанов

«20» января 2020 г.

ОТЧЕТ О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

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

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

 В.Ф. Мордовин

Томск - 2019

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Руководитель НИР

Зав. отделением, д-р мед. наук,

профессор

 25.12.19

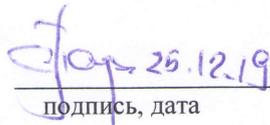
В.Ф. Мордовин (введение, заключение)

подпись, дата

Исполнители:

Ведущий научный сотрудник,

д-р мед. наук

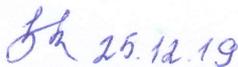
 25.12.19

С.Е. Пекарский (основная часть)

подпись, дата

Ведущий научный сотрудник,

д-р мед. наук

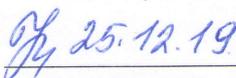
 25.12.19

Т.М. Рипш (основная часть)

подпись, дата

Старший научный сотрудник,

канд. мед. наук

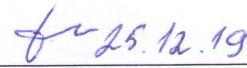
 25.12.19

А.Ю. Фальковская (основная часть)

подпись, дата

Научный сотрудник,

канд. мед. наук

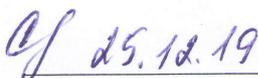
 25.12.19

В.А. Личикаки (основная часть)

подпись, дата

Научный сотрудник,

канд. мед. наук

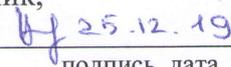
 25.12.19

Е.С. Ситкова (основная часть)

подпись, дата

Младший научный сотрудник,

канд. мед. наук

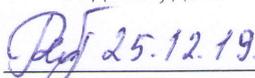
 25.12.19

И.В. Зюбанова (основная часть)

подпись, дата

Младший научный сотрудник,

канд. мед. наук

 25.12.19

Н.В. Реброва (основная часть)

подпись, дата

Соисполнители:

Зав. отделением,

канд. мед. наук

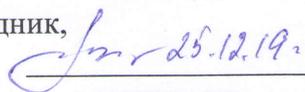
 25.12.19

А.Е. Баев (выполнение ренальной денервации)

подпись, дата

Старший научный сотрудник,

канд. мед. наук

 25.12.19

Т.Р. Рябова (выполнение эхокардиографических исследований)

подпись, дата

Зав. отделением,

д-р мед. наук

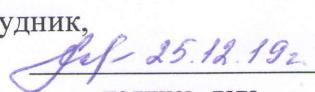
 25.12.19

В.Ю. Усов (выполнение магнитно-резонансной томографии)

подпись, дата

Младший научный сотрудник,

канд. мед. наук

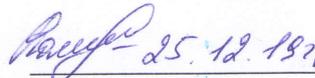
 25.12.19

О.В. Мочула ((выполнение магнитно-резонансной томографии)

подпись, дата

Научный сотрудник,

канд. мед. наук

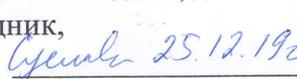
 25.12.19

Н.И. Рюмшина (выполнение магнитно-резонансной томографии)

подпись, дата

Ведущий научный сотрудник,

канд. мед. наук

 25.12.19

Т.Е. Сусллова (выполнение биохимических исследований)

подпись, дата

Научный сотрудник,
канд. фарм. наук

 25.12.2019

подпись, дата

А.М. Гусакова (выполнение
биохимических исследований)

Нормоконтроль

 25.12.2019

подпись, дата

Л.В. Понгольская

РЕФЕРАТ

Отчет 278 стр., 52 рис., 69 таб., 394 источн.

РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, РЕНАЛЬНАЯ ДЕНЕРВАЦИЯ, ДИСТАЛЬНАЯ ДЕНЕРВАЦИЯ, ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ, ОРГАНОПРОТЕКЦИЯ, ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ, АДИПОКИНЫ

Ренальная денервация (РДН) - концептуально новый метод мини-электрохирургического лечения АГ, который способен существенно улучшить эффективность контроля АД, однако, на текущем этапе развития клинические испытания РДН продемонстрировали неоднозначные результаты его применения. В отчетный период 2015-2019 гг. были разработаны и внедрены в клиническую практику уникальные более эффективные методы анатомически оптимизированной дистальной РДН, а также ряд вспомогательных методик, необходимых для проведения данного типа вмешательства (определения оптимальной пространственной модели воздействия в дистальных ветвях почечной артерии; глубокой катетеризации почечных артерий; ангиографической оценки эффективности воздействия; рационального анестезиологического обеспечения и дополнительной нефропротекции при дистальной РДН).

Исследование структурно-функциональных изменений миокарда с использованием трансторакальной эхокардиографии выявило отчетливую кардипротективную эффективность РДН, проявляющуюся регрессом ГЛЖ, изменением типа ремоделирования с уменьшением количества пациентов с неблагоприятным концентрическим типом, значительным улучшением диастолической функции ЛЖ. Использование МРТ сердца с отсроченным контрастированием позволило документировать крайне высокую распространенность миокардиального повреждения, не связанного с коронарным атеросклерозом, и его значимый регресс после РДН. Вариабельность АД по данным суточного мониторирования АД (СМАД) явилась фактором, связанным с лучшим кардипротективным эффектом РДН, позволяющим рассматривать ее в будущем как предиктор лучшей эффективности вмешательства.

Впервые описан комплекс нарушений цереброваскулярной реактивности у больных с различными особенностями течения АГ, в том числе у пациентов с резистентной формой заболевания.

После процедуры радиочастотной денервации почечных артерий, отмечалась положительная динамика параметров, затрагивающая обе фазы, характеризующие цереброваскулярную реактивность, включая реакцию сосудов головного мозга с

изменением скоростных показателей кровотока при использовании нагрузочных стимулов и фазу ауторегуляции с восстановлением мозгового кровотока после прекращения воздействия.

Полученные данные свидетельствуют о том, что ренальная денервация может быть эффективным методом лечения больных СД 2 типа на фоне резистентной артериальной гипертонии, поскольку позволяет достигнуть улучшения гликемического контроля, адипокинового профиля и снижения активности субклинического воспаления.

Приоритетность поисковых исследований по отчетной теме данного раздела подтверждена 5 патентами РФ, разработанными 12 медицинскими технологиями, публикациями в журналах и изданиях, цитируемых в РИНЦ, Web of Science или SCOPUS.

СОДЕРЖАНИЕ

Титульный лист.....	1
Список исполнителей.....	2
Реферат.....	4
Содержание.....	6
Определения, обозначения, сокращения.....	8
Введение.....	11
Основная часть.....	16
Глава 1. Новые медицинские технологии инвазивного лечения пациентов с артериальной гипертензией.....	16
1.1 Программа клинических исследований по разработке способов анатомически оптимизированной ренальной денервации.....	26
1.2 Протокол интраоперационного выбора оптимального объема и конфигурации вмешательства в дистальных ветвях почечной артерии при использовании монополярных электродов.....	32
1.3 Технология дистальной ренальной денервации с использованием мульти-электродной радиочастотной системы Vessix Reduce.....	59
Глава 2. Ренальная денервация: возможности кардиопротекции у пациентов с резистентной артериальной гипертензией.....	66
Глава 3. Использование новой ультразвуковой технологии для оценки нарушений цереброваскулярной реактивности и определения их динамики под влиянием медикаментозной терапии и ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией.....	106
3.1 Цереброваскулярная реактивность у пациентов с артериальной гипертензией.....	137
3.2 Состояние цереброваскулярной реактивности и ауторегуляции кровотока в периферических артериях у пациентов с резистентной формой артериальной гипертензии.....	155
3.3 Влияние ренальной денервации на цереброваскулярную реактивность и структурно-функциональные изменения головного мозга у пациентов с артериальной гипертензией. Предикторы эффективности нового метода лечения.....	159
3.4 Безопасность и нефропротективные эффекты радиочастотной денервации	

почек при лечении пациентов с резистентной артериальной гипертензией.....	170
Глава 4. Отдаленные результаты ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией.....	180
4.1 Динамика показателей воспаления и сосудистого фиброза под влиянием ренальной денервации.....	193
4.2 Способ отбора больных резистентной артериальной гипертензией на проведение процедуры симпатической денервации почечных артерий.....	209
Глава 5. Возможности ренальной денервации влиять на состояние углеводного обмена, адипокиновый профиль и провоспалительный статус у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа.....	216
Заключение.....	234
Список использованных источников.....	236
Приложение А.....	272

ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ, СОКРАЩЕНИЯ

АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
АКШ	- аортокоронарное шунтирование
ВВ	- венозный возврат
ВД	- вазодилатация
ВИР	- время изоволюмического расслабления миокарда
Вч-СРБ	- высокочувствительный С-реактивный белок
ГК	- гиперкапния
ГЛЖ	- гипертрофия левого желудочка
ГМ	- головной мозг
ГО	- гипероксия
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ЗД	- здоровые добровольцы
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИМК	- интимо-медиальный комплекс
ИММ	- индекс массы миокарда
ИМТ	- индекс массы тела
ИСАГ	- изолированная систолическая артериальная гипертензия
КДО	- конечный диастолический объем
КС	- коронарное событие
КСО	- конечный систолический объем
КШ	- коронарное шунтирование
ЛЖ	- левый желудочек
ЛП	- ложноположительные результаты
ЛСК	- линейная скорость кровотока
МА	- мозговые артерии
МК	- мозговой кровоток
МКШ	- маммарно-коронарное шунтирование
ММ	- масса миокарда
ММП	- матриксная металлопротеиназа
МРТ	- магнитно-резонансная томография
ОТ	- окружность талии
ОТС	- относительная толщина стенки

ОЦЖ	-объем циркулирующей жидкости
ПА	- почечная артерия
ПАД	- пульсовое артериальное давление
ПлА	- плечевая артерия
РААС	- ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РАГ	- резистентная артериальная гипертензия
РГ	- реактивная гиперемия
РД	-ренальная денервация
РДН	-ренальная денервация
РЧА	- радиочастотная абляция
РЧД	- радиочастотная денервация
СА	- сонная артерия
САД	- систолическое артериальное давление
СВ	-сердечный выброс
СД	- сахарный диабет
СИ	- суточный индекс
СКАД	- самоконтроль АД
СКФ	- скорость клубочковой фильтрации
СМА	- средняя мозговая артерия
СМАД	- суточное мониторирование АД
СНС	- симпатическая нервная система
СОАГС	- синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
ССО	- сердечно-сосудистые осложнения
ССС	- сердечно-сосудистая система
ТЗС	- толщина задней стенки
ТИМП	- тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы
ТКДС	- транскраниальное дуплексное сканирование
ТМЖП	- толщина межжелудочковой перегородки
УЗ	- ультразвук, ультразвуковой (-ая)
ФВ	- фракция выброса
ФНО- α	- фактор некроза опухоли альфа
ФПБВ	- фокальные повреждения белого вещества
ЦВР	- цереброваскулярная реактивность

ЧСС	- число сердечных сокращений
ЭД	- эндотелиальная дисфункция
ЭЗ	-эндотелий зависимая
ЭКГ	- электрокардиограмма
ЭН	- эндотелий независимая
AI	- acceleration index, индекс ускорения кровотока
AT	- acceleration time, время ускорения кровотока
E/A	- отношение пиковых скоростей трансмитрального диастолического заполнения левого желудочка в фазу ранней диастолы (E) и систолы предсердий (A)
$e_{\square\square}$	- скорость движения боковых отделов фиброзного кольца митрального клапана в фазу ранней диастолы
OPC	- objective performance criterion, критерий объективной оценки
TAMX	- time average maximal velocity, усредненная по времени максимальная скорость кровотока
V_m	- mean velocity, средняя скорость кровотока
V_{ps}	- пиковая систолическая скорость кровотока
V_{ed}	- конечная диастолическая скорость кровотока
PI	- пульсационный индекс
RI	- индекс резистентности
β -AP	- бета-адренореактивность

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность изучения вопросов, касающихся диагностики и лечения пациентов с артериальной гипертонией (АГ), резистентной к медикаментозной терапии, обусловлена прежде всего неблагоприятным прогностическим значением этой формы заболевания. В одном из первых исследований, посвященном изучению этой проблемы и включавшем 340 больных с различными клиническими вариантами АГ, в том числе респондеров, эффективно контролировавших уровень АД, больных с маскированным течением заболевания, ложно резистентным и истинно резистентным было показано, что за период наблюдения 4,9 лет вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений на 100 пациента-лет составила 0.87, 2.42, 1.2, и 4.1 соответственно (Pierdomenico S et al, 2005).

В исследовании, включавшем 205750 пациентов с АГ, наблюдавшихся в среднем в течение 3,8 лет, было обнаружено, что появление в динамике наблюдения резистентности к терапии сопровождается значительным возрастанием частоты возникновения сердечно-сосудистых осложнений (18.0% и 13.5%, $P < 0.001$) (Daugherty SL et al, 2012).

Выполненные позднее исследования подтвердили обоснованность этого положения, причем новые убедительные данные были получены после дополнительного выделения истинно резистентной формы заболевания. Результаты проспективного наблюдения, продолжавшегося в среднем 5,9 лет, и включавшего 2043 пациента, получавшего более 4 препаратов, выявили существенное увеличение частоты возникновения мозговых инсультов (1.25, 0.94 – 1.65), коронарных осложнений (1.69, 1.27 – 2.24) и всех случаев смертности (1.29, 1.14 – 1.46) (Irvin M et al, 2014).

В обширном когортном исследовании, включавшем 470386 пациентов с АГ, наблюдавшихся в течение 5 лет, 60327 больных с резистентной АГ были разделены на две группы. В первую вошли 23104 пациента резистентной АГ, контролируемой при использовании 4 и более препаратов, во вторую были включены 37223 пациента резистентной АГ, неконтролируемой при использовании 3 и более лекарственных средств. Полученные результаты показали, что частота возникновения конечной стадии хронической болезни почек, коронарных осложнений, застойной сердечной недостаточности и цереброваскулярных осложнений у больных с резистентной АГ по сравнению с нерезистентной АГ составила 1.32 (1.27–1.37), 1.24 (1.20–1.28), 1.46 (1.40–1.52), 1.14 (1.10–1.19) соответственно. Риск возникновения этих осложнений у пациентов с неконтролируемой резистентной АГ по сравнению с контролируемой резистентной АГ составил 1.25 (1.18–1.33), 1.04 (0.99–1.10), 0.94 (0.89–1.01), 1.23 (1.14–1.31) и 1.01 (0.97–1.05). Таким образом, риск возникновения конечной стадии хронической болезни почек у

пациентов с не контролируемой резистентной АГ по сравнению с контролируемой резистентной АГ был выше на 25%, а риск возникновения цереброваскулярных осложнений - на 23% (John J. et al, 2015).

Изучение частоты возникновения кардиальных и цереброваскулярных осложнений в зависимости от степени выраженной резистентной АГ показало, что в группе из 313 больных с не выраженной формой заболевания и систолическим АД <160 мм рт. ст. за 4-летний период наблюдения было зарегистрировано 12 осложнений за 1000 пациента-лет, тогда как в группе из 200 пациентов с выраженной формой заболевания и систолическим АД \geq 160 мм рт. ст. возникло 18 таких случаев и риск их появления возрастал до 2.30, CI: 1.00–5.29, $p=0.05$ (Kasiakogias A et al, 2018).

Неблагоприятное прогностическое влияние резистентности АГ к проводимой терапии сохраняется у пациентов с другими факторами сердечно-сосудистого риска и у больных с подтвержденным диагнозом ИБС, в том числе у пациентов, перенесших ранее инфаркт миокарда. При анализе результатов проспективного наблюдения, выполненного в исследовании ALLHAT у 14864 участников, было обнаружено, что наличие истинно резистентной формы АГ повышало вероятность возникновения коронарных осложнений (1.44 [1.18–1.76]), мозгового инсульта (1.57 [1.18–2.08]), всех случаев летальности (1.30 [1.11–1.52]), сердечной недостаточности (1.88 [1.52–2.34]), и конечной стадии хронической болезни почек (1.95 [1.11–3.41]) (Muntner P. Et al, 2014).

Наиболее примечательны в этом отношении результаты исследования INVEST, в которое были включены 22576 больных с АГ и документированной ИБС. Подтверждением диагноза ИБС был перенесенный более 3 месяцев назад инфаркт миокарда, ангиографически выявляемый атеросклероз коронарных артерий более 50% диаметра сосуда или положительные результаты 2 различных нагрузочных тестов, оцениваемых по ЭКГ, эхокардиографическим и сцинтиграфическим критериям. Дифференцированный анализ полученных данных показал, что в группе больных с резистентной АГ, по сравнению с пациентами с медикаментозно контролируемым течением заболевания, существенно возрастали показатели общей смертности (HR 1.29, 95% CI 1.13–1.48), кардиоваскулярной смертности (HR 1.47, 95% CI 1.21–1.78) и частота возникновения нефатального мозгового инсульта (HR 1.61, 95% CI 1.17–2.22). Частота возникновения комбинированной конечной точки, включавшей все случаи смерти, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный мозговой инсульт у больных с резистентной АГ, также значительно возрастала (HR 1.27, 95% confidence interval (CI) 1.13–1.43) (Smith S et al, 2014).

Аналогичные результаты были получены при проведении исследования Treating to New Targets (TNT), включавшего кроме пациентов, перенесших ранее инфаркт миокарда, больных после хирургической или эндоваскулярной реваскуляризации. Из 10001 больных, включенных в исследование, у 1112 (11,1%) была зарегистрирована резистентная форма АГ. За 4,9-летний период наблюдения у пациентов с резистентной АГ отмечено возрастание на 64% частоты возникновения первичной конечной точки (hazard ratio [HR], 1.64; 95% confidence interval [CI], 1.39-1.94; P <001), в том числе возрастание на 69% показателей коронарной летальности (HR, 1.69; 95% CI, 1.22-2.34; P <002) и возрастание на 73% частоты нефатальных инфарктов миокарда (HR, 1.73; 95% CI, 1.39-2.16; P < .0001) (Bangalore S. et al, 2014).

В последние годы в отдельную группу больных выделяют пациентов с рефрактерной формой АГ, у которых использование 5 и более лекарственных препаратов не приводит к достижению целевых уровней АД. В исследовании REGARDS, включавшем 14,809 пациентов, получавших гипотензивные препараты, было показано, что по данным 10-летнего наблюдения риск возникновения мозгового инсульта у пациентов с рефрактерной АГ был на 50% выше чем у больных с резистентной АГ (Calhoun D et al, 2014).

Неблагоприятное прогностическое значение резистентной формы заболевания в Азиатской популяции больных было достаточно выраженным, хотя это касалось преимущественно мозговых осложнений. Анализ результатов национального регистра АГ Тайваня, включавшего 111986 пациентов показал, что резистентная АГ наблюдалась у 16402 (14,6%) из них, причем в этой группе пациентов отмечалось значительное возрастание частоты возникновения ишемических инсультов (6,235 случаев, HR 1.34; 95%CI 1.20-1.48, p<0.001) и, в меньшей степени, острых коронарных синдромов (2,145 случаев, HR 1.17; 95%CI 0.99-1.39; p=0.070) (Hung CY et al, 2014).

В популяции женщин с АГ по данным исследования WISE риск возникновения летальных и нелетальных инфарктов миокарда и мозговых инсультов за десятилетний период наблюдения составил 3,25 (1,94-5,43 <0,0001) и был равен 1,84 (1,19-2,84 <0,006) у пациентов с медикаментозно контролируемой АГ (Smith S. et al, 2014).

Недостаточно высокая эффективность медикаментозной терапии у значительного числа пациентов с АГ и значительный риск возникновения у них инвалидизирующих и даже летальных кардиоцеребральных осложнений обусловили необходимость разработки новых высокотехнологичных методов лечения АГ. Изучение возможности использования различных вмешательств показало, что эндоваскулярная симпатическая денервация

почечных артерий является немедикаментозным методом лечения, эффективность которого к настоящему времени является наиболее доказанной.

Первые сообщения о возможности использования этого метода появившиеся в 2009 году были встречаны с большим энтузиазмом, что способствовало беспрецедентно быстрому началу использования нового метода лечения в клинической практике. В 2011 году были опубликованы результаты первой серии пилотных исследований Symplicity HTN-1, в которых впервые при изучении эффективности ренальной денервации у пациентов с резистентной АГ, было убедительно продемонстрировано снижение уровней систолического и диастолического АД на 20/10, 24/11, 25/11, 23/11, 26/14, и 32/14 мм рт.ст. через 1, 3, 6, 12, 18, и 24 месяца после вмешательства соответственно (Krum H et al, 2011).

В выполненном позднее рандомизированном, контролируемом исследовании Symplicity HTN-2, была показана длительность до 3 лет наблюдения, сохранения выраженного гипотензивного эффекта ренальной денервации (Esler M et al, 2014).

Использование метода ренальной денервации в настоящее время одобрено в Европе и Канаде и ожидает одобрения в Соединенных Штатах, вместе с тем важно отметить, что уже в первых исследованиях Symplicity HTN обращала внимание выраженная вариабельность гипотензивного действия процедуры. Снижение уровня систолического АД на 10 мм рт. ст. и более, что в последующем стало признаком разделения больных на респондеров и нереспондеров, наблюдалось у 69% пациентов через 1 месяц, 81% после 6 месяцев и 85% через 12 мес.

Тем не менее, результаты мета-анализов, суммарно оценивающих результаты исследований, свидетельствуют о значимом снижении уровней АД под влиянием ренальной денервации. Одна из таких работ, включала 2 рандомизированных контролируемых исследования, 1 наблюдательное исследование с контрольной группой и 9 наблюдательных исследований без контрольной группы. В контролируемых исследованиях наблюдалось снижение среднего систолического и диастолического АД через 6 месяцев до 28,9 мм рт. ст. Соответственно, по сравнению с пациентами, получавшими медицинское лечение, степень снижения АД была высоко значимой ($p < 0,0001$). В неконтролируемых исследованиях наблюдалось снижение среднего систолического и диастолического АД через 6 месяцев до 25,0 и 10,0 мм рт. ст. (для обоих показателей $p < 0,00001$) (Davis M et al, 2013).

Результаты аналогичного характера были получены при проведении мета-анализа изменений АД, наблюдаемых через 3 и 6 месяцев после денервации почек в 10

европейских центрах. У 109 систолическое/диастолическое АД снизилось на 17,6/7,1 мм рт.ст. для офисного АД и на 5,9/3,5, 6,2/3,4 и 4,4/2,5 мм рт.ст. для 24-часового, дневного и ночного АД ($P < 0,03$ для всех показателей). Нормализация АД обозначала систолическое АД < 140 мм рт.ст. при офисных измерениях или < 130 мм рт.ст. при 24-часовом мониторинге, а под улучшением понимали снижение АД превышающее или равное 10 мм рт.ст., независимо от методики измерения. Для офисного АД через 6 месяцев нормализация, улучшение или отсутствие снижения произошло у 22,9, 59,6 и 22,9% пациентов соответственно; для 24-часового АД эти соотношения составляли 14,7, 31,2 и 34,9% соответственно (Persu A et al, 2014).

Результаты этих и других, позднее выполненных мета-анализов свидетельствовали что методика является перспективной для клинического использования у пациентов с тяжелыми формами АГ, тем более при отсутствии других способов снизить имеющийся у них чрезвычайно высокий риск возникновения кардиocereбральных осложнений. Вместе с тем, вариабельность результатов вмешательства и трудность их прогнозирования, обуславливают необходимость проведения дополнительных исследований, направленных на совершенствование методики проведения радиочастотной абляции, и оптимизацию определения показаний для выполнения денервации почек. Это, в свою очередь, предполагает определение механизмов терапевтического действия процедуры, что позволит выделить группу пациентов, у которых проведение вмешательства будет наиболее эффективным. Эти вопросы до настоящего времени остаются недостаточно изученными, что и послужило основанием для выполнения данной работы.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Глава 1 Новые медицинские технологии инвазивного лечения пациентов с артериальной гипертензией

В конце 20-го века в медицине произошла очередная технологическая революция, способная принципиально изменить характер медицинской помощи. Предыдущий этап развития медицины, который можно охарактеризовать как фармакологический, был обусловлен открытием в 1828 г. органического синтеза, обеспечившего возможность массового производства медикаментов на основе естественных прекурсоров, например антибиотиков. Развитие индустрии синтетических медикаментов, в свою очередь, привело к снижению стоимости и повышению доступности лечения, вследствие чего фармакотерапия стала быстро вытеснять все другие методы лечения, и достигла доминирующего положения во второй половине XX века. К концу XX столетия фарминдустрия по объему оборота вышла на второе место всех среди отраслей экономики, пропустив вперед только нефтегазовую промышленность. Однако, в этот же период произошел другой важный технологический прорыв - открытие макромолекул или полимеров привело к созданию новых синтетических материалов, обладающих одновременно высокой прочностью и эластичностью и, в то же время, химической инертностью и устойчивостью в агрессивных средах, что идеально подходит для медицины. Появление материалов с такими выдающимися свойствами привело к созданию принципиально новых медицинских инструментов и методов лечения, которые коллективно можно охарактеризовать как «катетерные», использующие высокопрочные, эластичные полимерные трубки - катетеры как структурную основу сложных медицинских инструментов, а также как способ создания миниинвазивного доступа к внутренним структурам человеческого тела, который получил название катетеризации. Таким образом, началась новая «катетерная» эра развития медицины. Успех катетерных технологий объясняется тем, что они позволяют решить главную проблему медицины - создание одновременно безопасного и селективного доступа к внутренним органам человеческого тела. Традиционно медицинские воздействия на внутренние органы и системы человеческого организма проводились или неселективно с помощью системной фармакотерапии, когда вместе с целевыми органами и тканями воздействию подвергается практически весь организм человека с развитием многочисленных побочных эффектов, или посредством высокотравматичной открытой хирургии, когда доступ к пораженным структурам обеспечивается обширным рассечением здоровых органов и тканей, с

нарушением их нормальной анатомии, вследствие чего требуется послеоперационная реабилитация и возникают стойкие неблагоприятные последствия.

Катетерные технологии обеспечили революционное решение данной проблемы – миниинвазивный пункционный доступ к внутренним структурам организма, в том числе с использованием просвета сосудистой системы, которая представляет собой систему каналов, проникающих во все органы и ткани человеческого тела. С помощью системы катетеров и проводников специальные лечебные устройства, могут быть доставлены к нужным целям как в самой сосудистой системе, например, к артериальным стенозам, так и к другим органам, например, опухолям печени. При этом катетерные вмешательства в отличие от фармакотерапии практически не имеют системных побочных эффектов, а в отличие от хирургии не сопровождаются большой операционной травмой, и, соответственно, не требуют ингаляционного наркоза и длительной послеоперационной реабилитации. Практически все катетерные вмешательства можно проводить амбулаторно, и, в отличие от хронической фармакотерапии, однократно, что способно радикально изменить организацию и стоимость медицинской помощи. Указанные преимущества катетерных технологий уже обеспечили значительный прогресс в лечении многих заболеваний, включая ИБС, периферический атеросклероз, сердечные аритмии, структурную патологию сердца и т.д. Однако, лечение наиболее распространённого и социально значимого кардиологического заболевания - артериальной гипертензии (АГ) – оставалось до последнего времени чисто медикаментозным. АГ является главной причиной преждевременной смерти и утраты трудоспособности взрослого населения, при этом, несмотря на феноменальный прогресс в создании антигипертензивной фармакотерапии, лечение данного заболевания остаётся недостаточно эффективным. Успешно контролировать артериальное давление (АД) удастся только в половине случаев, что означает огромную неудовлетворенную потребность в лечении АГ. Развитие катетерных технологий предоставило возможность создания альтернативных методов лечения АГ, способных радикально повысить уровень контроля повышенного АД в популяции.

Ренальная денервация

Наиболее логичная цель селективного катетерного вмешательства при АГ - это симпатическая нервная система (СНС), которая играет ведущую роль в регуляции АД и развитии АГ. Первые научные доказательства ведущей роли СНС в регуляции кровообращения были получены в середине 19 века. Brown-Séguard, описал в 1852 г. дилатацию артерий конъюнктивы после пересечения шейных симпатических нервов у

собак и обратимость этого эффекта при стимуляции пересеченных концов электрическим током [1]. В этот же период Claude Bernard продемонстрировал, что пересечение чревного нерва вызывает усиление диуреза и экскреции натрия в денервированной почке, т.е. открыл симпатический контроль степени наполнения сосудистой системы, что сегодня рассматривается как основной механизм регуляции АД и развития АГ [2]. Современная физиология рассматривает СНС как функциональную систему, обеспечивающую активные поведенческие реакции организма типа «fight or flight» – «сражаться или бежать» [3]. В части сердечно-сосудистой системы СНС обеспечивает мобилизацию кровообращения, необходимую для обеспечения резкого увеличения метаболической активности органов и тканей, сопровождающих вышеуказанные реакции. Резкое увеличение метаболических потребностей организма требует пропорционального прироста системного кровотока, который невозможен без увеличения объема циркулирующей крови. Это объясняется тем, что хотя непосредственным физическим механизмом движения крови в сердечно-сосудистой системе являются сокращения сердца, объемная скорость кровотока определяется наполнением сосудистой системы, т.е. объемом циркулирующей жидкости ОЦЖ [4]. Сердце аналогично мочевому пузырю является пассивно наполняемым насосом, т.е. не создает отрицательного давления на входе (как механические насосы), и, соответственно, не может засасывать кровь из венозного отдела сосудистой системы. Наоборот, конечно-диастолическое давление в предсердиях в норме всегда положительное. Кровь поступает в сердце исключительно в результате того, что давление в венозной системе превышает диастолическое давление в предсердиях. В свою очередь, давление в венозной системе создается силами упругости, возникающими в эластичных стенках сосудов при их растяжении кровью. Такое давление прямо пропорционально степени наполнения сосудистой системы. Таким образом, объем наполнения сердца в диастолу - венозный возврат (ВВ) определяется объемом циркулирующей жидкости. В отсутствие внутрисердечных дефектов сердечный выброс (СВ) всегда равен венозному возврату, $СВ=ВВ$, закон Франка-Старлинга [5, 6]. Таким образом, практическим способом увеличения СВ, т.е. системного кровотока является увеличение ОЦЖ.

Немедленным механизмом увеличения ОЦЖ является системная вазоконстрикция, в первую очередь, венозная, которая возвращает в кровообращение объем крови, депонированной в венах ЖКТ, подкожной жировой клетчатки нижних конечностей и др. (в норме около 50% общего объема крови). Дополнительный объем крови, вытесненный из венозных депо, немедленно повышает венозное давление и объем наполнения сердца в

диастолу, что ведет к пропорциональному росту ударного объема, АД и системного кровотока. Однако, вазоконстрикция не в состоянии обеспечить стойкое повышение АД, поскольку при увеличении АД автоматически увеличивается перфузионное давление в почках, а, соответственно, фильтрация и диурез (эффект, известный как «прессорный диурез»). Это ведет к уменьшению ОЦЖ с пропорциональным снижением системного кровотока и АД, несмотря на продолжающуюся вазоконстрикцию. Соответственно, устойчивое повышение системного кровотока требует изменения функции почек, в виде уменьшения диуреза или, более точно, сдвига зависимости диуреза от давления в сторону больших значений последнего[7].

Неудивительно, что симпатическая система почек, по своей сути, является механизмом управляемой задержки жидкости. Активация различных симпатических рецепторов в почках оказывает, главным образом, антидиуретическое действие: альфа-1а-адренорецепторы гладкомышечных клеток в стенках почечных артерий при стимуляции вызывают вазоконстрикцию и снижение почечного кровотока; альфа-1б-адренорецепторы повышают реабсорбцию Na и воды в проксимальных почечных канальцах; бета-рецепторы клубочков увеличивают секрецию ренина и, как следствие, продукцию ангиотензина II, который как прямо, так и опосредованно через повышение уровня альдостерона, еще более увеличивает реабсорбцию Na и воды в, а также стимулирует центры жажды в подкорковой системе головного мозга. При этом парасимпатическая иннервация в почках практически отсутствует [8].

Альтернативными механизмами задержки жидкости и увеличения ОЦЖ могут быть снижение количества нефронов при органических поражениях почек и/или аномальная гормональная активность при заболеваниях эндокринной системы. В отсутствие этих причин, устойчивое повышение АД может быть обеспечено только за счет хронической активации симпатической системы. Другими словами хроническая гиперактивность СНС является единственным возможным механизмом эссенциальной АГ. Объективное подтверждение данной гипотезы было получено с помощью новых методов оценки региональной симпатической активности: микронейрографии и регионального спиловера норадреналина, которые свидетельствуют о существенном изменении региональной почечной симпатической активности у пациентов с АГ[9, 10, 11].

Исходя из этого, блокада региональной симпатической системы почек является этио-патогенетическим лечением эссенциальной АГ. Долгое время такое вмешательство оставалось невозможным, поскольку компоненты региональной симпатической системы почек расположены глубоко внутри человеческого тела и представляют собой нервные

сплетения со сложной и вариабельной топографией. В первой половине XX века предпринимались попытки хирургического удаления разных объемов симпатических элементов в верхнем этаже брюшной полости и нижних отделах грудной клетки (симпатэктомия) для лечения АГ [12, 13]. Однако, вмешательство сопровождалось высокой частотой тяжелых осложнений. Развитие катетерных технологий, наконец, предоставило возможность высокоселективного воздействия на симпатическую систему почек. Избыточная симпатическая стимуляция, ответственная за антидиуретический и гипертензивный эффекты, проводится к почкам по почечным нервам, расположенным вблизи почечных артерий. Катетер, введенный в просвет почечной артерии, оказывается в непосредственной близости к этим нервам, что дает возможность воздействовать на эти нервы, например, с помощью электрического тока. Нарушение функции этих нервов и блокада проведения нервных импульсов к почкам отключает вышеописанный механизм задержки жидкости, что ведет к нормализации ОЦЖ и АД. Гипотензивный эффект денервации почек подтвержден в многочисленных экспериментах, начиная с вышеупомянутого опыта Claude Bernard в XIX веке, и до настоящего времени, как в виде снижения АД, так и в виде предупреждения развития АГ при ее экспериментальном моделировании [14, 15, 16].

Первый способ эндоваскулярной блокады почечного нервного сплетения разрабатывался на основе существующей технологии блокады проводящей системы сердца, успешно применяемой в лечении аритмий - радиочастотной (РЧ) аблации. Идея катетерной РЧ денервации почек для лечения АГ была запатентована в 2005 г., а в 2009 г. были опубликованы результаты клинического испытания первой в мире системы ренальной денервации SymPLICity, разработанной американской стартап-компанией Ardian Inc. Система, представляла собой тонкий аблационный катетер с концевым электродом диаметром 4 F (1,33 мм) и длиной 1,5 мм, в комплексе с генератором РЧ энергии малой мощности. Технически система мало отличалась от родительских систем внутрисердечной аблации, т.е. представляла собой просто модификацию, адаптированную к меньшим размерам сосудов по сравнению с камерами сердца. Метод получил название ренальной денервации (РДН), и выполнялся в виде последовательных аппликаций РЧ энергии на стенки почечной артерии по спирали, чтобы обеспечить полностью круговой характер вмешательства. Результаты первого клинического испытания нового метода SymPLICityHTN-1 в группе из 45 пациентов с резистентной АГ продемонстрировало возможность безопасного и существенного снижения офисного АД [17]. Второе испытание в виде рандомизированного контролируемого сравнения с параллельной

контрольной группой Symplicity HTN-2, также оказалось успешным и продемонстрировало дополнительный гипотензивный эффект РДН по сравнению с традиционной фармакотерапией у пациентов с резистентной АГ [18].

Однако, последовавшее за ними большое строго-контролируемое испытание Symplicity HTN-3 [19], поставило эффективность РДН под вопрос, впрочем, довольно неожиданным способом: не из-за отсутствия снижения АД после вмешательства, а благодаря неожиданно большому снижению АД в контрольной группе так, что различия между группами оказались незначительными, что и было формально интерпретировано как недоказанная эффективность. Однако, детальный анализ результатов этого в значительной степени опровергает данный вывод. Как офисное, так и амбулаторное систолическое АД продемонстрировали статистически значимое снижение после ренальной денервации: $-14,13 \pm 23,93$ и $-6,75 \pm 15,11$ мм рт ст, соответственно, $p < 0,001$ в обоих случаях. Разница между группами оказалась незначимой ($-2,39$ и $-1,96$ мм рт ст, соответственно) исключительно благодаря сопоставимому по величине снижению АД в контрольной группе $-11,74 \pm 25$ и $-4,79 \pm 17,25$ мм рт ст. Анализ данных в подгруппах показал, что афроамериканцы, участвовавшие в этом исследовании, имели парадоксально большее снижение АД в контрольной группе, чем после ренальной денервации $-17,8$ мм рт ст против $-15,5$ мм рт ст, соответственно (офисное систолическое АД). Это различие становится еще более выраженным, если в сравнении участвуют только те афроамериканцы, у которых в лечении присутствовали вазодилаторы: $-21,9$ против $-12,3$ мм рт. ст. Наконец, согласно данным исследования вазодилаторы заметно чаще назначались в группе контроля, чем в группе ренальной денервации. Сопоставление данных фактов позволяет объяснить негативный результат исследования тем, что более частое лечение афроамериканцев вазодилаторами в контрольной группе в сочетании с более выраженной гипотензивной эффективностью вазодилаторов у данной категории пациентов, собственно и привело к неожиданно сильному снижению АД в контрольной группе, и, как следствие, отсутствию статистически значимой разницы между группами. При исключении афроамериканцев из анализа снижение АД в группе ренальной денервации, как и предполагалось, оказывается значимо (почти в 2 раза) больше, чем в группе контроля: $-15,2$ против $-8,6$ мм рт ст (разница между группами $-6,6$ мм рт. ст; [95% ДИ $-11,8$; $-1,4$], $p < 0,01$).

Другой проблемой данного исследования было технически неполное выполнение процедуры. В частности, только у $\approx 6\%$ процентов пациентов было выполнено полностью круговое воздействие с обеих сторон, в то время как у остальных воздействие не было

полностью круговым с одной или даже с обеих сторон. При этом эффект снижения АД прямо зависел от полноты кругового воздействия: у пациентов с полностью круговым воздействием с обеих сторон снижение 24-ч систолического АД было -10,3 мм рт ст [95% ДИ -21,1;0,4], а у пациентов, у которых кругового воздействия не удалось достичь ни с одной стороны, только - 6,3 мм рт. ст [95% ДИ -8,2;-4,3].

Неудача исследования Symplicity HTN-3, стимулировала интенсивный поиск стратегий улучшения эффективности РДН, из которых сегодня успешными оказались две: 1) 3-х мерный дизайн устройств, гарантирующий полностью круговое воздействие в артерии и 2) анатомическая оптимизация вмешательства со смещением воздействия в зону сегментарных ветвей почечной артерии. Первый подход был реализован компаниями-производителями систем ренальной денервации. Невозможность во многих случаях осуществить полностью круговое воздействие в артерии была обусловлена ограничениями дизайна ренальных аблационных катетеров первого поколения, имевших единственный электрод на отклоняемой концевой части. Такая конструкция обеспечивала свободу манипуляций и выбора позиции в артериях, однако достижение хорошего контакта со стенкой было затруднительным из-за малой жесткости конечной части, особенно с передней/задней стенкой артерии, где контакт электрода со стенкой не всегда виден. Соответственно, разработчиками устройств были предложены дизайны, обеспечивающие равномерное прижатие 4-6 электродов по периметру артерии, например, саморасправляемый спиральный катетер с 4-мя электродами (Symplicity Spiral), расправляемая проволочная корзинка также с 4-мя электродами (EnligHTN), раздуваемые баллоны с 4-6 электродами на поверхности (Vessix Reduce).

Вторая стратегия повышения эффективности РДН была разработана в НИИ кардиологии г. Томск. На основе анализа данных по анатомии почечного сплетения было установлено, что вмешательство в виде 4-6 эндоваскулярных аблаций, равномерно распределенных по длине ствола почечной артерии, является анатомически неадекватным. Такой характер вмешательства основан на предположении, что все почечные нервы строго следуют вдоль артерии на всем протяжении от аорты до ворот почки. В действительности, почечные нервы, берут начало из нескольких отдельных источников в верхней части брюшной полости и направляются прямо к почке, образуя треугольное сплетение с широким основанием у аорты и вершиной в воротах почки. Такое нервное сплетение недоступно для эндоваскулярного воздействия в проксимальной и средней трети почечной артерии, где почечные нервы идут на значительном расстоянии от артерии. Наибольшая эффективность эндоваскулярного воздействия обеспечивается в

сегментарных ветвях почечной артерии, где нервы максимально концентрируются вокруг почечных сосудов.

Развитие технологий анатомически оптимизированной ренальной денервации в НИИ кардиологии г. Томск.

Работы по анатомической оптимизации РДН в НИИ Кардиологии г. Томск были начаты в 2011 г, еще до появления отрицательных результатов исследования Symplicity HTN-3, которые лишь подтвердили правильность разрабатываемой стратегии. На первом этапе был разработан анатомически оптимизированный метод дистальной ренальной денервации с использованием родительских систем внутрисердечной абляции, поскольку системы ренальной денервации стали доступны в РФ только с 2013 г. При сравнении с традиционной РДН, выполняемой в стволе почечной артерии в рамках двойного слепого рандомизированного исследования вмешательство в дистальной части артерии (рисунок 1) оказывало в 2–3 раза больший гипотензивный эффект, и не приводило к значимым повреждениям почечной артерии, включая сегментарные ветви [20].

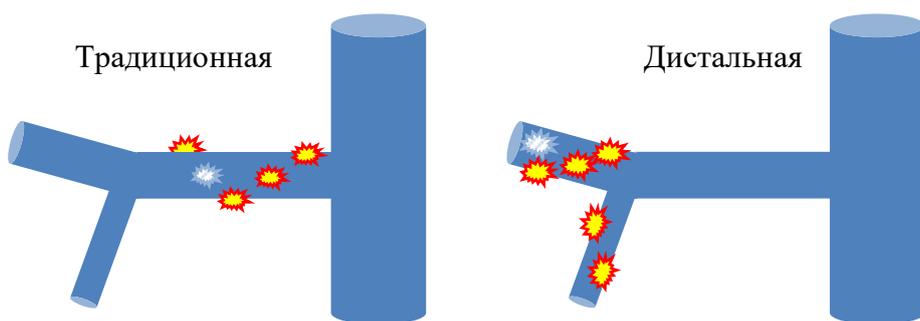


Рисунок 1 – Схематическое представление нанесения воздействий при традиционном способе вмешательства и дистальной ренальной денервации

Цель работы. Предлагаемые сегодня системы ренальной денервации имеют значительные отличия от вышеупомянутых устройств как в геометрии электродов так и в параметрах воздействия, что требует разработки анатомически оптимизированных методов вмешательства индивидуально для каждой такой системы. Таким образом, целью данной НИР в период 2015-2019 гг. было разработать методы анатомически оптимизированной дистальной ренальной денервации для устройств, которые в этот период были зарегистрированным в РФ и стали доступны для клинического применения. Также был разработан ряд вспомогательных методик, необходимых для проведения вмешательств в дистальной части почечной артерии:

1) Протокол интраоперационного выбора оптимального объема и конфигурации вмешательства в дистальных ветвях почечной артерии;

- 2) Метод глубокой катетеризации почечных артерий;
- 3) Метод интраоперационной ангиографической оценки эффективности радиочастотного воздействия на стенку почечной артерии;
- 4) Программа рационального анестезиологического обеспечения процедур ренальной денервации;
- 5) Методика нефропротекции при дистальной ренальной денервации.

В первую очередь, при проведении воздействий в дистальной части артерии, имеющей значительно более сложную анатомию по сравнению со стволовой частью артерии, возникла необходимость в практической классификации анатомических вариантов дистального деления почечной артерии с целью создания эффективного протокола интраоперационного выбора оптимального объема и конфигурации вмешательства в дистальных ветвях почечной артерии. Например, при использовании одно-электродных линейных катетеров было необходимо рассчитать оптимальное количество точек для кругового воздействия в сегментарных ветвях, исходя из размера одиночного повреждения и длины окружности сосуда. В общем случае количество воздействий определяется формулой $n = \text{длина окружности} / \text{размер одиночного повреждения}$. Например, при длине окружности сосуда 12 мм и среднем циркулярном размере повреждения 3 мм потребуется 4 воздействия, равномерно распределенных по окружности сосуда. Во избежание формирования гемодинамически значимых стенозов воздействия нежелательно выполнять напротив друг друга, а развести по длине сосуда на безопасное расстояние (не меньше размера одиночного повреждения), что требует достаточной свободной длины сосуда. В частности, при разработке метода такое безопасное расстояние между абляциями по длине сосуда было определено производителем как 5 мм. Соответственно, при диаметре сосуда, требующем 4 аблации, минимальная длина ветви должна быть 2 см. Следовательно, необходимо разработать оптимальные схемы пространственного размещения точек воздействия в сегментарных артериях при разных анатомических вариантах дистального деления почечной артерии с учетом требований к длине сосудов. Также потребовалось разработать алгоритм модификации пространственных схем РЧ воздействия, в зависимости от индивидуальных отклонений формирования сегментарных ветвей от классифицированных вариантов, например, при раннем делении сегментарной артерии на ветви 2-го порядка, чрезмерной кривизне ветвей, изменении диаметра по длине ветви и т.д., а также определения оптимальной последовательности выполнения аблаций в разных ветвях почечной артерии.

Например, при короткой длине сегментарной ветви 1-го порядка, не позволяющей разместить нужное количество воздействий для полностью кругового повреждения, необходимо в индивидуальном порядке перенести часть воздействий либо антеградно с переходом на ветви 2-го порядка либо ретроградно с переходом на дистальную часть ствола артерии.

Также потребовалась модификация методики катетеризации почечной артерии. Сегодня для вмешательств на почечных артериях используется стандартная катетеризация устья почечной артерии с помощью направляющих катетеров с соответствующей формой конечной части, например RDC (Renal Double Curve – двойная почечная кривизна). Такой катетер имеет два изгиба – один непосредственно в конечной части около 90 градусов для легкого попадания в устье почечной артерии, а другой – на расстоянии от первого для создания упора в стенку аорты и обеспечения стабильности положения концевой части в устье почечной артерии. Такая техника обеспечивает манипуляции в проксимальной части почечной артерии, однако, малоэффективна для работы на уровне ее сегментарных ветвей. Во-первых, для сегментарных ветвей характерна более выраженная пульсовая экскурсия, что требует дополнительной механической стабилизации аблационного электрода в просвете сосуда, во-вторых, ангиографическая верификация положения электрода в просвете сегментарной ветви намного сложнее, чем в общем стволе из-за извитости ветвей, отклонения их от фронтальной плоскости и наложения изображений друг на друга, что требует формирования более интенсивного изображения за счет введения контраста непосредственно вблизи контакта электрода со стенкой сосуда, в идеале – селективное «тугое» заполнение соответствующей ветви.

Отдельную проблему представляет собой интраоперационный контроль эффективности воздействия. В отличие от внутрисердечной блокады путей проведения, эффективность которой можно прямо оценить с помощью электрограммы, при ренальной денервации прямых способов регистрации проведения импульсов по почечным нервам у человека сегодня не существует. Косвенная оценка по температуре электрода подвержена значительной ошибке, поскольку электрод охлаждается током крови, при этом в разной степени в зависимости от площади контакта.

Другой важный вопрос - анестезиологическое обеспечение ренальной денервации. Спектр периоперационных проблем, подлежащих решению при проведении ренальной денервации включает эмоциональное напряжение пациентов с формированием тревожного синдрома; психологический дискомфорт ввиду «эффекта присутствия на собственной операции»; выраженная болевая импульсация как из зоны вмешательства, так

и из участка сосудистого доступа; интраоперационное введение контрастных веществ непосредственно в почечную артерию с высокой вероятностью развития контрастиндуцированной нефропатии и системных аллергических реакций вплоть до анафилактического шока; сниженные компенсаторные возможности кардиореспираторной системы и фактор коморбидности оперируемых пациентов. Также большое значение имеет запускаемый перечисленными факторами каскад вегетативных, гормональных и метаболических реакций. Закономерно развивающаяся длительная и выраженная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем приводят к срыву приспособительных реакций и декомпенсации течения основного и сопутствующих заболеваний, таких как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, сахарный диабет и проч. Как следствие утяжеляется клинический статус пациентов, и ухудшаются исходы вмешательства.

Отдельного внимания заслуживает вопрос безопасности дистального вмешательства для почек. Необходимость верификации положения электрода при каждой аблации требует многократного болюсного введения контраста непосредственно в сегментарные артерии с «тугим» заполнением сосудов. Очевидно, что такое более интенсивное введение контраста практически во внутрпочечные артерии увеличивает нефротоксичность процедуры. Поэтому не менее важной задачей при дистальной РДН является дополнительная защита почек.

1.1 Программа клинических исследований по разработке способов анатомически оптимизированной ренальной денервации

Исследования выполнялись на базе НИИ кардиологии г. Томск по решению Ученого Совета в полном соответствии с национальными и международными нормами и правилами, регулирующими клинические испытания новых методов лечения: Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации в действующей редакции 20012 г., Национальным Стандартом Российской Федерации «Надлежащая Клиническая Практика» (GCP) ГОСТ Р 52379-2005 и Федеральным законом об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации (№ 323-ФЗ от 21 ноября 2011 года). Проведение исследования было одобрено и контролировалось Комитетом по Биомедицинской Этике при НИИ кардиологии СО РАМН.

Процедура отбора пациентов для участия в исследовании. Исходную популяцию составили пациенты, которые направлялись в отделение Артериальных гипертензий НИИ

кардиологии г. Томск, и для которых причиной направления была невозможность эффективного контроля АД в условиях первичной и вторичной медицинской помощи. На первом этапе у всех таких пациентов выполнялась верификация неконтролируемой АГ – АД выше целевых уровней на фоне приема трех и более антигипертензивных препаратов. С этой целью проводилось определение уровня АД с помощью стандартизированной процедуры офисного измерения АД и суточного мониторинга АД.

На втором этапе проводилось клиничко-инструментальное обследование для исключения симптоматических форм АГ и подтверждения диагноза Гипертонической болезни (эссенциальной гипертонии).

Исключение ренопаренхиматозных заболеваний почек проводилось с помощью следующих обследований и показателей:

общий анализ мочи – определения мочевого осадка, случайной протеинурии, физических свойств мочи;

суточный анализ мочи – определение суточной экскреции белка, суточного диуреза, концентрационной функции;

определение содержания К, креатинина сыворотки;

расчетная скорость клубочковой фильтрации по методу MDRD – рСКФ мл/мин/м²;

УЗ исследование почек с оценкой состояния коркового и мозгового слоя, ЧЛС.

Исключение реноваскулярной АГ проводилось с помощью доплерография почечных артерий с оценкой пиковых значений линейной скорости кровотока и резистивного индекса на уровне ствола и сегментарных ветвей почечной артерии.

Исключение эндокринных причин АГ проводилось с помощью следующих обследований и показателей:

Феохромоцитомы – содержание меткатехоламинов в суточной моче.

Гипер-гипо функция щитовидной железы:

ТТГ, Т3, Т4,

УЗИ,

гаммасцинтиграфия.

Гиперальдостеронизм:

содержание альдостерона в сыворотке крови,

активность ренина плазмы и

ренин-альдостероновое соотношение

Гиперкортицизм:

Клинические признаки

Прибавка веса

Лунообразное лицо

Низкая устойчивость кожи к повреждениям, плохая заживляемость ран и ссадин
(руки и ноги)

Горб буйвола (жировое отложение)

Гирсутизм

Отечность ног

Багровые стрии

Гипертония

Диабет

Утончение кожи

Атрофия и слабость мышц

Содержание кортизола в сыворотке крови.

Исключение гемодинамических причин АГ

Выявления клапанных и аортальных пороков как возможных причин АГ:

1) Эхокардиография с измерением полостей сердца, толщины стенок трансклапанных градиентов, площадей клапанных отверстий, и визуальной оценки створок и работы клапанов.

2) Аортография.

Оценка и оптимизация проводимого лечения. Также оценивалась рациональность, объем и длительность антигипертензивной фармакотерапии.

Пациентам с впервые выявленной ГБ и длительностью предшествующей антигипертензивной терапии менее 6 мес. проводилась оптимизация лечения, после чего пациентам назначалась дата повторного обследования с целью оценки соответствия критериям включения/исключения для данного исследования.

Пациентам с субоптимальной антигипертензивной фармакотерапией также проводилась оптимизация лечения, после чего назначалась дата повторного обследования не менее чем через 6 месяцев с целью оценки соответствия критериям отбора пациентов для данного исследования.

Были использованы следующие критерии.

Критерии включения

1. Мужчины и женщины в возрасте 18–80 лет с эссенциальной АГ.
2. Стабильная терапия тремя или более антигипертензивными препаратами, один из которых диуретик.

3. Офисное сист. АД (САД) ≥ 160 или диаст. (ДАД) ≥ 100 мм рт. ст.
4. Письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения

5. pСКФ (MDRD) < 30 мл/мин/1,73 м²
6. Ср.- суточное САД (СМАД) < 135 мм рт. ст.
7. Симптоматический характер АГ
8. Беременность
9. Анафилактические реакции на рентгенконтрастные препараты;
10. Распространённые заболевания/поражения почечных артерий с вовлечением большей части общего ствола.
11. Другие состояния/заболевания, создающие (по мнению исследователя) высокий риск осложнений РД.

Пациенты, отвечавшие по данным специализированного обследования критериям отбора для данного исследования, приглашались на визит включения, во время которого проводилась процедура получения информированного согласия. Пациенты, давшие письменное информированное согласие, включались в исследование и им проводилась симпатическая денервации почек.

Общая процедура симпатической денервации почек. Симпатическая денервация почек проводилась в рентген операционных, оснащённых рентгенохирургическими комплексами «AXIOM ARTIS» (установлен в 2009 году) и «INNOVA» GE (установлен в 2010 году)

Методика проведения:

Процедура включала четыре последовательных этапа: подготовительный, диагностический, лечебный и контрольный.

Диагностический этап. С целью обеспечения чрезкожного эндоваскулярного доступа к почечным артериям под местной инфильтрационной анестезией раствором новокаина 0,25–0,5 % была выполнена пункция бедренной артерии у 51 (100 %) пациента. Пункция выполнялась на 2 см ниже пупартовой связки, в месте наиболее четкой пульсации. После завершения анестезии скальпелем выполнялся небольшой надрез кожи (2–3 мм) для облегчения проведения иглы. Иглу проводили под углом 45°, фиксируя артерию средним и указательным пальцами левой руки. Прокол артерии осуществляли резким коротким движением иглы, пунктировали при этом только переднюю ее стенку. Далее через иглу проводили проводник в бедренную артерию. По проводнику в просвет

артерии устанавливали интродьюсер для выполнения длительных вмешательствах со сменой катетеров.

Обзорная аортография и селективная почечная ангиография выполнялась с целью определения рентген-анатомии почечных артерий и окончательной оценки и возможных противопоказаний к радиочастотной денервации почечных артерий. По данным ангиографии определялось количество почечных артерий, их диаметр, наличие аномалий, изгибов, сужений (в случае сужений выполняли определение градиента давления через сужение). Наличие стеноза с выраженным градиентом давления являлось противопоказанием к проведению денервации, поскольку в этом случае АГ в значительной степени обусловлено именно стенозом и адекватным методом лечения является стентирование почечной артерии для устранения стеноза. Также противопоказанием являлось наличие артерий малого диаметра, в которых абляция могла привести к повреждению значительной части механического каркаса артерии и нарушению ее механических свойств.

Для абдоминальной аортографии использовался диагностический катетер 6 F x 110 см Pigtail. Катетер проводился в абдоминальную аорту на уровень первого-второго поясничного позвонка (L1-L2) и с помощью автоматического инъектора выполнялась абдоминальная аортография. Контрастное вещество вводилось со скоростью 15 мл/с в объеме 30 мл. Режим съемки 10 кадров/с. Затем проводниковый катетер 6 Fr RDC поочередно устанавливался в устье левой или правой почечной артерии, после чего выполнялась селективная почечная ангиография.

Лечебный этап. Далее абляционный катетер/устройство вводилось в почечную артерию, и включалась подача энергии от генератора. Расположение и количество воздействий осуществлялось в соответствии с разработанными протоколами для каждой системы.

Контрольный этап. Заключался в проведении повторной селективной левой и правой почечной ангиографии для диагностики возможных сосудистых осложнений..

Анестезиологическое обеспечение. Вопросы анестезиологического обеспечения операций ренальной денервации решала команда специалистов, состоящая из врача-анестезиолога-реаниматолога, медицинской сестры-анестезиста и врача функциональной диагностики. Мониторировались следующие параметры:

- электрокардиограмма – непрерывно;
- пульсоксиметрия – непрерывно;
- неинвазивное артериальное давление – каждые 5 мин.

В случае, когда пациенту проводилась ИВЛ, при любом способе обеспечения проходимости дыхательных путей в обязательном порядке мониторировались:

- содержание кислорода во вдыхаемой смеси;
- герметичность контура.

Системы мониторинга подсоединялась к пациенту до начала манипуляция и оставалась в таком состоянии на всем протяжении анестезиологического пособия. Врач-анестезиолог-реаниматолог проверял работоспособность оборудования до начала проведения анестезиологического пособия.

Предоперационная подготовка. На основании изучения анамнеза, физикального исследования, данных функциональной и лабораторной диагностики анестезиолог делал заключение о состоянии больного, а также определял степень риска вмешательства и анестезии.

Оригинальная программа рациональной анестезии для эндоваскулярной ренальной денервации описана в соответствующем разделе.

Период наблюдения. После вмешательства пациенты наблюдались в течение 6 мес. Через 1 и 6 мес. после вмешательства проводились контрольные обследования, которые включали:

1 месяц

- 1) оценку нежелательных явлений,
- 2) анализ сопутствующей фармакотерапии,
- 3) стандартное измерение офисного АД,
- 4) суточное мониторирование АД;

6 месяцев

- 1) оценку нежелательных явлений,
- 2) анализ сопутствующей фармакотерапии,
- 3) стандартное измерение офисного АД,
- 4) суточное мониторирование АД,
- 5) стандартные клинические и биохимические лабораторные тесты,
- 6) определение суточной протеинурии,
- 7) УЗ доплерография почечных артерий.

Обработка и статистический анализ данных

Пре-процессинг данных включал оценку распределения с помощью гистограмм и нормальных/лог-нормальных диаграмм. Механизм образования использованных в данном исследовании непрерывных переменных, в виде значений биологических параметров

(рост, вес, АД, ЧСС и т.д.) предполагал нормальное или лог-нормальное распределение. Переменные в виде долей/процентов по определению имели биномиальное распределение вероятностей. В случаях отклонения выборочных распределений непрерывных переменных от нормального закона, данные перепроверялись по первичным документам на ошибки значений и нарушение критериев отбора пациентов. Непрерывные переменные описывались с использованием M – среднее значение и SD – среднеквадратичная ошибка выборки, позволяющие прямо конструировать 95% доверительные интервалы, необходимые при оценке эффектов лечения (международные рекомендации по статистическому анализу данных клинических исследований ICH). Для проверки гипотез о межгрупповых различиях в случае нормального распределения использовался 2-х сторонний t-критерий (парный для разных временных интервалов и непарный для разных групп), при отклонении выборочного распределения от нормального закона, данный тест использовался на основании теоремы о центральном пределе (при увеличении размера выборок их средние значения стремятся к нормальному распределению, независимо от типа выборочных распределений), а также на основании результатов симуляционных экспериментов Монте-Карло, доказавших эффективность данного теста при существующем отклонении выборочных распределений от нормального закона. Необходимость использования именно параметрических тестов в случае клинических исследований обусловлена тем, что непараметрические тесты не позволяют количественно оценить эффект лечения, в т.ч. с помощью доверительных интервалов без значительных дополнительных условий и ограничений). В случае сравнения процентов/долей применялся критерий χ^2 .

1.2 Протокол интраоперационного выбора оптимального объема и конфигурации вмешательства в дистальных ветвях почечной артерии при использовании монополярных электродов

Требования к пространственному размещению абляционных воздействий при использовании ренальных электродов.

Эндоваскулярные РЧ-воздействия с целью деструкции симпатических нервов, расположенных снаружи артерии, вызывают трансмуральные повреждения ее медиального слоя и, таким образом, сквозные повреждения механического каркаса артерии в местах воздействия, что требует выполнять точечные абляции на расстоянии друг от друга не менее чем 5 мм для сохранения промежутков интактной стенки между повреждениями, во избежание их слияния в распространенные деформации стенки

артерии и нарушения кровотока. Экспериментальные исследования показывают, что абляция с помощью системы Symplicity вызывает трансмуральную коагуляцию тканей стенки почечной артерии [21]. В большинстве случаев деформация контура после воздействия выглядит как одностороннее локальное сужение просвета – выступ со стороны той стенки, которая контактировала с электродом. Наличие у катетера Symplicity специальной рентгенконтрастной метки на расстоянии 5 мм от концевого электрода позволяет оценить размер коагуляционного повреждения. Локальные деформации имеют длину основания от половины до 3/4 расстояния между концевым электродом и меткой, т.е. 3–4 мм и такую же высоту (рисунок 2). Такая специфическая деформация контура стенки часто рассматривается как локальный отек. Однако это крайне маловероятно, так как стенка артерии имеет толщину 0,5–0,6 мм, в то время как тангенциальный размер деформации (перпендикулярно стенке) составляет до 3 мм, т.е. отек должен увеличить толщину стенки в 5–6 раз, что невозможно физически, учитывая плотную структуру стенки и мощный каркас из коллагеновых волокон. Более вероятно инвагинация стенки в просвет артерии вследствие коагуляции.

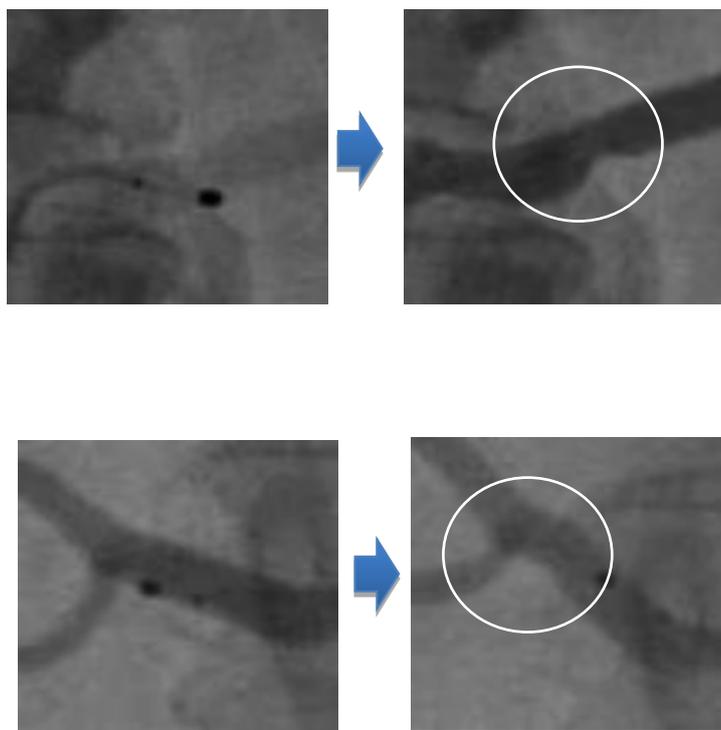


Рисунок 2 – Деформация стенки артерии размером 3–4 мм в результате абляции ренальным электродом (размер повреждения определяется, исходя из расстояния между концевым электродом и специальной контрастной меткой в 5 мм – протяженность деформации составляет более половины этого расстояния)

Одна такая деформация не приведет к существенным нарушениям формы и механических свойств артерии. Однако в случае серии сливающихся повреждений возможно развитие распространенных деформаций с потерей формы и механических свойств артерии, ведущих к стенозированию и существенному нарушению кровотока (рисунок 3).

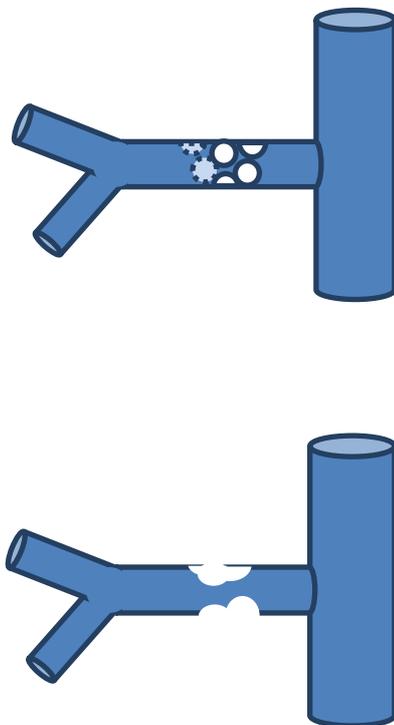


Рисунок 3 – Схема возникновения протяженной деформации артерии с нарушением пропускной способности в результате близко расположенных трансмуральных абляций

Следовательно, чтобы сохранить механическую структуру и свойства почечной артерии РЧ-воздействия должны выполняться на существенном расстоянии друг от друга, превышающем размер одиночного абляционного повреждения и, следовательно, обеспечивающим сохранение участка неповрежденного каркаса ткани (в настоящее время рекомендуется 5 мм при использовании катетера Symplicity).

Простейшая модель пространственного размещения абляционных воздействий в стволе почечной артерии с учетом требования безопасного интервала – «дискретная спираль»

Для того чтобы вмешательство было эффективно, оно должно быть полностью круговым, т.е. покрывать весь периметр/окружность сосуда. Вышеописанное требование выполнять воздействие дискретно с интервалом в 5 мм не позволяет расположить воздействия в виде непрерывного кольца. Наиболее простым решением в этом случае будет развести последовательные воздействия на разные сектора окружности по длине,

т.е. растянуть кольцо в спираль по длине артерии. При расположении достаточного количества воздействий в спиральном порядке с интервалом в 5 мм по оси артерии их поперечные проекции на окружность артерии будут сливаться в непрерывное кольцо и, таким образом, вмешательство будет полностью круговым. В то же время, благодаря, безопасному расстоянию между точками в 5 мм механический каркас артерии будет сохранен и риск стеноза артерии будет минимальным. При типичном диаметре почечной артерии 5–6 мм, ее периметр равен 16–19 мм и для полного кругового покрытия потребуется от четырех до шести воздействий с размером повреждения 3–4 мм, каждое из которых будет покрывать сектор окружности 30–45 градусов. Если каждый следующий сектор (например, почасовой стрелке) обрабатывается на расстоянии 5 мм от предыдущего по длине артерии, то для кругового воздействия потребуется 2–3 см свободной длины артерии. Именно такая модель распределения воздействий – «дискретная спираль» – была разработана и использована в исследованиях Symplicity. Соответствующая техника вмешательства представляла собой введение концевое электрода в дистальную часть ствола и затем пошаговое выполнение абляций с ротацией на 45 % и вытягиванием катетера на 5 мм между последовательными воздействиями. Использование такой простой модели было обусловлено тем, что ствол почечной артерии практически всегда представляет собой простой цилиндр с длиной 2–5 см, иногда в той или иной степени изогнутый в средней части, и вышеописанная модель «дискретной спирали» эффективна для обеспечения полностью кругового повреждения практически во всех случаях за исключением вариантов короткой длины ствола, не позволяющей разместить нужное количество секторальных воздействий.

В отличие от ствола почечной артерии, анатомия сегментарных ветвей отличается большей сложностью и вариабельностью (по количеству, длине и диаметру сосудов, которые часто имеют выраженную изогнутость и разный диаметр по ходу сосуда), так что оптимальные модели пространственного размещения воздействий будут существенно отличаться при разных анатомических вариантах.

Анатомические варианты деления почечной артерии на сегментарные ветви по данным ангиографии. По результатам изучения ангиографических изображений в ходе данной работы все разнообразие формирования сегментарных ветвей почечных артерий было разделено на несколько основных анатомических вариантов с позиций объема и сложности ренальной денервации:

Типичная бифуркация с неравным диаметром ветвей – 53,6 % всех случаев

Бифуркация с равным диаметром ветвей 4 мм и более – 17,9 %

Бифуркация с равным диаметром ветвей менее 4 мм – 8,9 %

Аномальные типы деления (трифуркации, ранее деление сегментарных ветвей на артерии 2-го порядка и т.д.) – 19,6 %.

Принципы построения оптимальных моделей пространственного расположения воздействий в сегментарных артериях с учетом их длины и диаметра:

1. Модели аблационного воздействия для сегментарных ветвей с диаметром 4 мм и более.

Для данных ветвей нами была разработана оригинальная укороченная модель равномерного кругового воздействия. Расположение воздействий на разные сектора окружности по спирали далеко не самый оптимальный способ использования длины артерии. Требуемое для выполнения кругового вмешательства расстояние по оси артерии может быть уменьшено, если точки воздействия располагаются не по спирали, а попарно на противоположных сторонах, в условно «шахматном» порядке. При этом расстояние между точками на противоположных сторонах будет не меньше, чем гипотенуза прямоугольного треугольника, катетами которого являются диаметр артерии и расстояние между точками по длине артерии. При диаметре 4 мм и расстоянии между точками по оси артерии 3 мм фактическое расстояние между точками на противоположных сторонах артерии будет не меньше, чем гипотенуза прямоугольного треугольника, равная квадратному корню из суммы катетов $\sqrt{4^2 + 3^2}=5$, т.е. аблации на противоположных стенках артерии могут выполняться на расстоянии по оси не в 5, а 3 мм. Если, например, выполнить аблации последующей схеме: верхняя-нижняя-передняя-задняя, то между 1-й и 2-й, а также 3-й и 4-й точками можно использовать расстояния по оси в 3 мм, а между 2-й и 3-й точками – традиционное 5 мм. Соответственные фактические расстояния между точками будут не менее 5 мм, а общее расстояние по оси = $3+5+3=11$ мм.

2. Модели аблационного воздействия для узких сегментарных ветвей 2,5–4 мм.

Исходя из рентгеноскопической оценки размеров зоны аблационного повреждения в 3–4 мм, два таких повреждения на противоположных стенках в сумме предположительно будет занимать более 50 % окружности артерии с диаметром менее 4 мм (длина окружности менее 12,6 мм). В частности ≈ 65 % (55–70), если диаметр сосуда 3,5 мм и ≈ 75 % (65–85), если диаметр 3 мм. При этом в узких артериях действует дополнительный фактор – развивающаяся в ходе воздействия инвагинация коагулированной стенки в просвет артерии, которая сужает просвет сосуда, в результате чего снижается кровоток и уменьшается его охлаждающий эффект. Это ведет к

пропорциональному повышению температуры нагрева и соответствующему увеличению площади и объема повреждения так, что 2 аблации на противоположных стенках артерии становятся достаточными для 100 % покрытия ее окружности, т.е. способны обеспечить полностью круговое воздействие.

В артериях с диаметром менее 3 мм инвагинация стенки, развивающаяся во время термического воздействия в месте расположения электрода, может сместить электрод к противоположной стенке, что может привести к значительному циркулярному повреждению артерии с высоким риском развития гемодинамически значимого стеноза артерии. Поэтому проведение РЧ воздействий в таких артериях требует большой осторожности.

Оптимальные модели пространственного размещения аблационных воздействий для денервации сегментарных ветвей почечных артерий при разных анатомических вариантах их формирования. Наиболее частым вариантом дистального деления почечной артерии является бифуркация, так называемое деление на 2 сегментарные ветви. В свою очередь, для бифуркации наиболее частым подвариантом является неравномерное деление, когда после бифуркации одна ветвь имеет диаметр, практически равный диаметру общего ствола артерии, и выглядит как его продолжение, а другая ветвь имеет меньший диаметр и отходит под углом близким к 90 % (рисунок 4).

В этом случае оптимальная модель пространственного расположения воздействий следующая. В большей ветви – 4 воздействия в следующем порядке верхняя-нижняя-передняя-задняя стенки с расстоянием между точками по оси 3-5-3 мм соответственно. В меньшей ветви – 2 воздействия верхняя-нижняя стенки (рисунок 5).



Рисунок 4 – Варианты типичной бифуркации почечной артерии, при которой одна из сегментарных ветвей представляет собой продолжение основного ствола

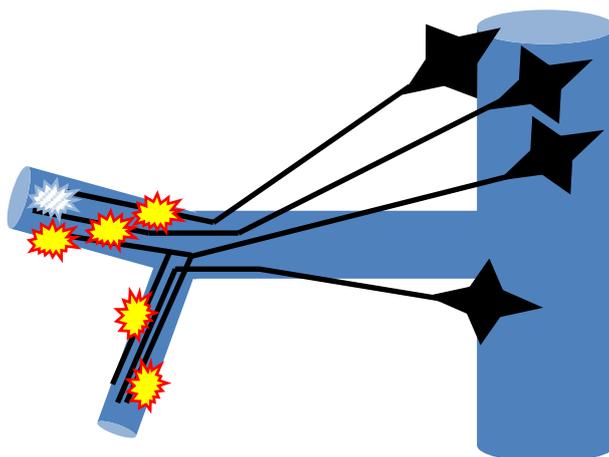


Рисунок 5 – Пространственная модель дистальной симпатической денервации почек в случае типичной бифуркации

Случаи истинной бифуркации на 2 равные ветви могут быть разделены на 2 подтипа: а) бифуркации с двумя ветвями по 4 мм (рисунок 8); б) бифуркации с двумя

ветвями менее 4 мм (рисунок 6). В первом случае необходимо выполнить как в первом варианте по 4 воздействия в каждой ветви для полностью кругового покрытия.

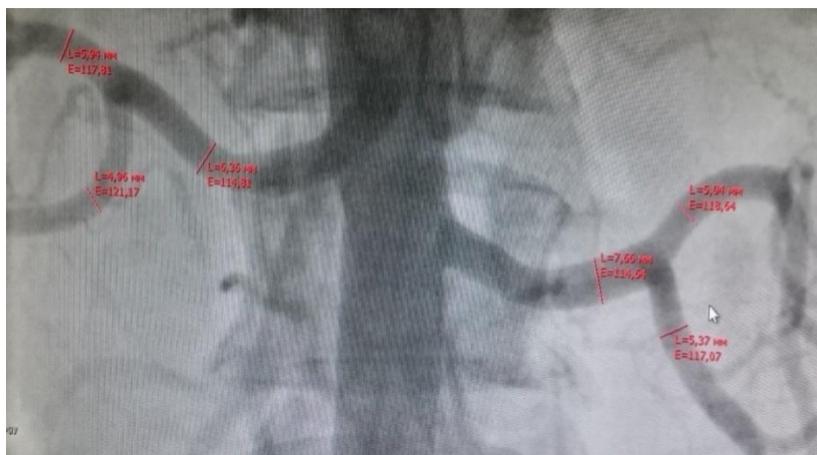


Рисунок 6 – Истинная бифуркация почечной артерии на равные ветви с диаметром 4 мм и более

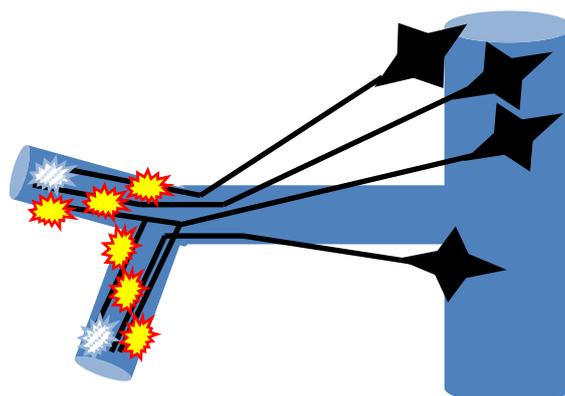


Рисунок 7 – Пространственная модель дистальной симпатической денервации почек в случае истинной бифуркации на 2 ветви с диаметром 4 мм и более

В случае истинной бифуркации, когда ствол делится на равные по диаметру ветви с диаметром менее 4 мм (рисунок 7), оптимальная схема абляции будет включать 4 воздействия: по 2 – в каждой ветви на противоположных стенках (рисунок 8, 9).

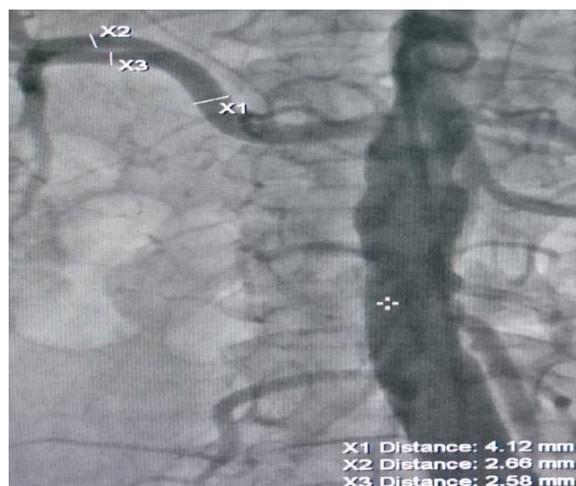


Рисунок 8 – Истинная бифуркация почечной артерии на равные ветви с диаметром менее 4 мм

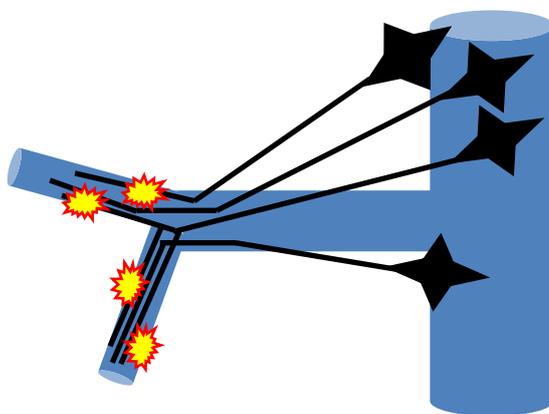


Рисунок 9– Пространственная модель дистальной симпатической денервации почек в случае истинной бифуркации на 2 ветви с диаметром менее 4 мм

В случае трифуркации сегментарные ветви практически всегда имеют размер менее 4 мм, и количество абляций будет по 2 в каждой артерии – всего 6 (рисунки 10, 11).

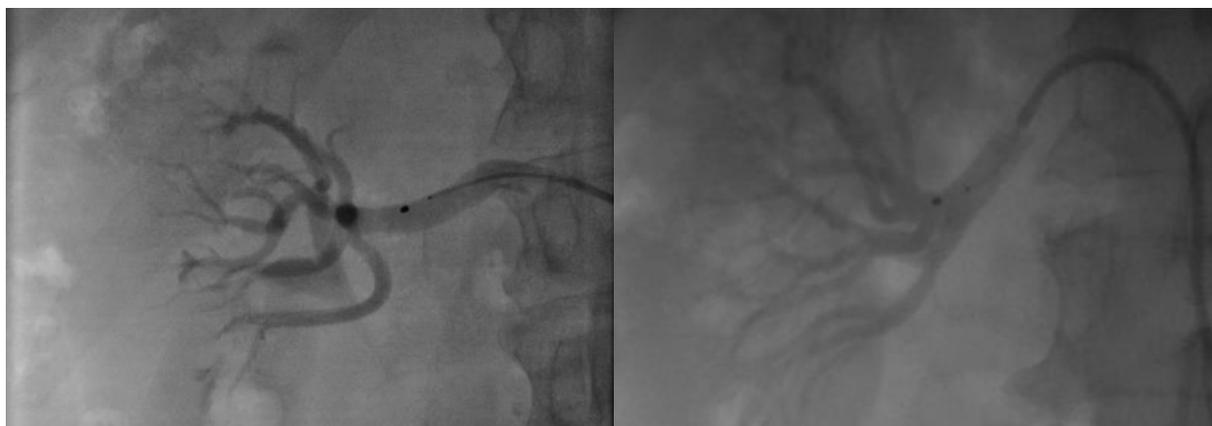


Рисунок 10 – Варианты трифуркации почечной артерии

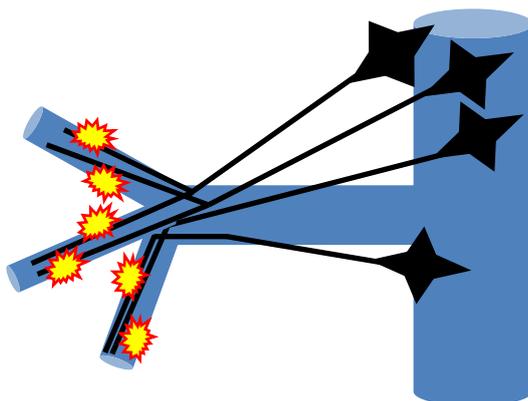


Рисунок 11 – Пространственная модель дистальной симпатической денервации почек в случае трифуркации почечной артерии

Также во всех случаях, когда проводилась абляция узкой ветви с помощью воздействия только в двух точках, целесообразно сделать дополнительно, по крайней мере, 2 воздействия в дистальной части общего ствола перед бифуркацией для компенсации возможно не полностью кругового покрытия ветви при таком воздействии, а также, если какая-либо из ветвей была слишком узкой для проведения абляции, и воздействие в ней не выполнялось, т.е. если абляция в сегментарных ветвях оказалась недостаточно полной.

Для остальных случаев, когда формирование сегментарных ветвей почечной артерии является более сложным и не следует вышеуказанным анатомическим типам, мы предлагаем следующий алгоритм пространственного распределения воздействия

При раннем делении сегментарных ветвей на ветви 2-го порядка, целесообразно выполнять воздействия в последних, поскольку они, как правило, менее 4 мм и требуют не более двух воздействий в каждой ветви, и можно обеспечить полностью круговое воздействия, тогда как в короткой сегментарной ветви 1-го порядка диаметром 4 мм и более это не представляется возможным (рисунки 12, 13).

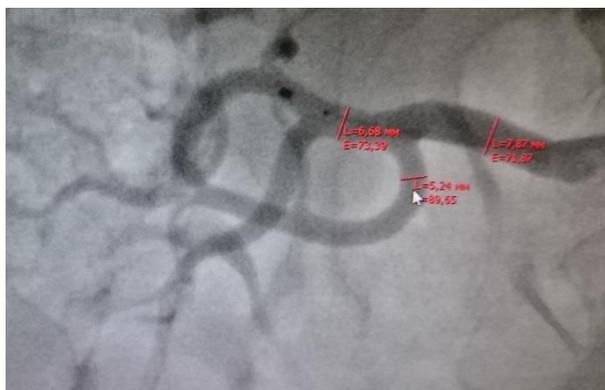


Рисунок 12 – Раннее деление сегментарной ветви

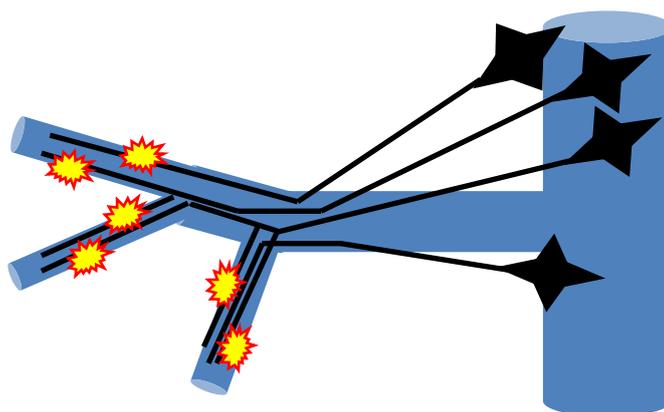


Рисунок 13 – Схема дистальной симпатической денервации почек при раннем делении сегментарной ветви

При выраженных изгибах ветвей целесообразно следовать данной анатомии. Например, при выраженном изгибе ветви назад (характерно для левой почечной артерии) при введении электрода он упирается в переднюю стенку без сгибания концевой части так что удобнее выполнить абляцию передней стенки и затем более проксимально – задней стенки с максимальным сгибанием концевой части катетера. Аналогично при изгибах во фронтальной плоскости – в качестве первой абляции выбрать точку, куда катетер упирается естественным образом.

При разном диаметре ветви по ходу сосуда целесообразно выполнить абляции в более узкой части.

Метод глубокой катетеризации почечной артерии при проведении дистальной денервации.

Дистальный характер вмешательства требует изменения методики катетеризации почечной артерии. Стандартная катетеризация почечной артерии, например, для проведения селективной ангиографии, представляет собой установку проводникового катетера в место отхождения артерии от аорты – устье. Она может выполняться как с помощью проводника (0,35 мм) для неспецифических катетеров (например, multipurpose), так и за счет специальной формы катетера, например RDC (renal double curve) – ренальный с двойной кривизной, который в соответствии со своим названием имеет 2 изгиба: концевой малого радиуса – для попадания в устье почечной артерии и опорный изгиб большого радиуса для создания упора в противоположную стенку аорты, обеспечивающего прижимающую силу для концевой части и ее устойчивое положение в устье артерии, несмотря на выраженную пульсовую экскурсию.

Особенностью катетеризации артерии при проведении дистальной денервации сегментарных ветвей почечной артерии является необходимость глубокой интубации почечной артерии проводниковым катетером. В отличие от вмешательств при атеросклерозе почечных артерий, который в большей части локализуется в области устья, при денервации сегментарных ветвей проводниковый катетер целесообразно проводить на значительное расстояние в т.ч. и в сегментарные ветви, что имеет ряд преимуществ. Первое – более устойчивое положение электрода, что особенно важно при аблации передней/задней стенок сосуда, когда наблюдается значительное скольжение электрода при пульсации артерии и в результате этого плохой контакт с тканью. При глубокой интубации артерии проводниковый катетер ограничивает свободу пульсового движения электрода внутри сосуда (рисунок 14).



Рисунок 14 – Катетер заведен до с\3 ПА, хорошая фиксация

Другим важным преимуществом является то, что глубокая катетеризация артерии обеспечивает формирование более интенсивного рентген-контрастного изображения за счет введения контраста непосредственно вблизи контакта электрода со стенкой сосуда, в идеале – селективное «тугое» заполнение соответствующей ветви, с возможностью более детального и четкого изображения этих ветвей в режиме киносъемки, с целью максимально точной верификации положения электрода в сегментарной ветви.

Денервация на уровне сегментарных артерий может выполняться и при атеросклеротическом поражении ствола артерии. В таких ситуациях, используя нашу методику, становится возможным уверенно и безопасно проводить аблации, не

беспокоясь о том, что можно повредить измененную атеросклерозом стенку почечной артерии воздействуя на нее радиочастотной энергией (рисунки 15, 16, 17).



Рисунок 15 – Нестенозирующий атеросклероз устья почечной артерии справа и верхней почечной артерии слева

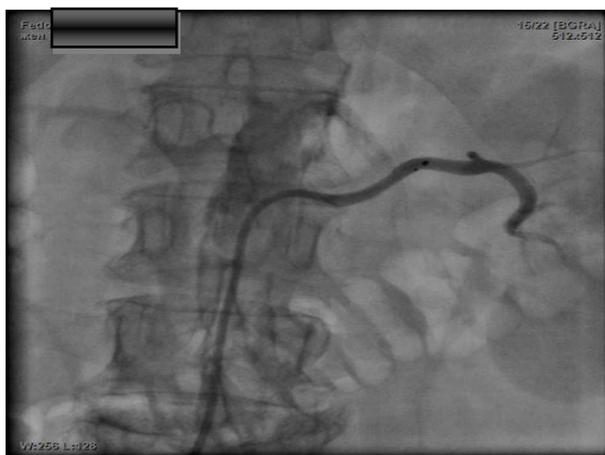


Рисунок 16 – Катетер заведен за стенозированный участок. Абляции наносятся в д\3 ствола почечной артерии слева



Рисунок 17 – Катетер заведен за стенозированный участок. Абляции наносятся в д\3 ствола почечной артерии справа

Аблационный ренальный катетер имеет управляемую концевую часть. С помощью манипуляторов на рукоятке катетера оператор может сгибать его концевую часть. Эта особенность функционального дизайна аблационных катетеров была разработана для родительских эндокардиальных электродов как необходимая функциональность для установки концевой части катетера внутри камер сердца в проекции проводящих путей, и сохранилась в дизайне ренальных электродов. Данная функциональность позволяет вводить катетер в почечную артерию без использования проводника, поскольку в данном случае сама управляемая часть аблационного катетера исполняет роль проводника. Применение такой техники катетеризации позволяет существенно уменьшить время ее выполнения, количество контраста и дозу облучения пациента, т.е. увеличить безопасность вмешательства.

Интраоперационная ангиографическая оценка эффективности радиочастотного воздействия на стенку почечной артерии. При ренальной денервации используется ангиографическая диагностика с использованием специального режима - киноангиографии, позволяющего получать изображения высокого разрешения. С помощью этих изображений можно визуально оценить эффективность воздействия по изменению контура артерии. При значительном трансмуральном нагреве стенки артерии более 50 С, возникает деформация коллагенового каркаса медиального слоя артерии. Визуально в месте расположения электрода развивается локальная инвагинация стенки в просвет артерии размером 1-3 мм. При этом контактная передача тепла обеспечивает пропорциональный нагрев периваскулярных тканей. Наличие инвагинации свидетельствует о довольно высокой температуре в стенке артерии и, как следствие, глубоком контактном нагреве периваскулярных тканей, а, соответственно, и значительном повреждении периваскулярных нервов в данном сегменте. Достаточное количество таких постаблационных локальных деформаций контура артерий гарантирует эффективность вмешательства в целом.

Программа рациональной анестезии для эндоваскулярной ренальной денервации.

В отличие от большинства эндоваскулярных вмешательств процедура ренальной денервации сопровождается выраженной афферентной ноцицептивной импульсацией в сочетании с рефлекторными явлениями вазоспазма. Характерной особенностью является комбинация болевых импульсов из места сосудистого доступа и непосредственно из зоны вмешательства, т.е. комбинация поверхностной соматической боли и истинной локализованной висцеральной, а в некоторых случаях еще и иррадиирующей висцеральной болью. Также в подавляющем большинстве случаев ренальная денервация

сопровождается интенсивной рефлекторной стимуляцией вегетативной нервной системы с развитием ее дисфункции, что проявляется выраженными колебаниями артериального давления и частоты сердечных сокращений, тошнотой, рвотой, потливостью, психоэмоциональным возбуждением. При оценке уровня боли по цифровой шкале подавляющее большинство опрошенных оценили боль в 6–8 баллов. Таким образом, эндоваскулярная ренальная денервация требует эффективного анестезиологического пособия. При этом, сегодня отсутствуют какие-либо специальные программы или рекомендации по анестезиологическому обеспечению эндоваскулярных вмешательств. Это обусловлено тем, что эндоваскулярные процедуры, по большей части, не сопровождаются интенсивной болью, требующей анестезии. Ренальная денервация, по сути, составляет одно из немногих исключений. Применение для ренальной денервации протоколов анестезии, разработанных для хирургических вмешательств, очевидно, является избыточным и нерациональным. Таким образом, имеется острая необходимость в создании специальных программ рациональной анестезии для ренальной денервации.

Исходя из вышеописанной комбинации интенсивной ноцицептивной импульсации и вегетативной стимуляции, характерных для процедуры эндоваскулярной ренальной денервации, в рамках данной темы была разработана оригинальная программа рационального анестезиологического пособия, комбинирующая стратегии мультимодальной периоперационной анальгезии и рациональной седации. Стратегия мультимодальной пери-операционной анальгезии – достижение адекватного обезболивания за счет комбинации эффектов различных анальгетиков, что позволяет назначать их в меньших дозах и соответственно, получить снижение частоты побочных эффектов [22].

Первичный процесс, при котором повреждающее воздействие трансформируется в виде электрической активности на окончаниях чувствительных нервов – трансдукция. Наряду с трансдукцией ноцицепцию составляют еще 3 физиологических процесса: трансмиссия, модуляция, перцепция. Трансмиссия – проведение возникших импульсов по системе чувствительных нервов. Модуляция – это процесс, при котором ноцицептивная трансмиссия модифицируется под влиянием нейрональных воздействий. Перцепция является финальным процессом, при котором трансдукция, трансмиссия и модуляция, взаимодействуя с индивидуальными физиологическими особенностями личности, создают конечное субъективное эмоциональное ощущение, воспринимаемое как боль. Целью мультимодальной интраоперационной анальгезии является полная антиноцицепция: ингибирование не только процессов трансдукции, но также модуляции и перцепции. В

прямом соответствии с данной концепцией в разработанной нами программе рационального анестезиологического пособия мы использовали малые дозы опиоида (фентанил 0,015 мкг/кг/мин) и α_2 – агониста центрального действия акупана (болюс 20 мг), что обеспечивает максимальное обезболивание при минимуме побочных эффектов. Фентанил подавляет передачу болевых импульсов в коре головного мозга на уровне пре- и постсинаптических опиоидных рецепторов. Акупан – подавляет передачу болевых импульсов в коре головного мозга на уровне пре- и постсинаптических α_2 – рецепторов – используется в виде однократного введения в дозе 20 мг в/м за 30 минут до вмешательства. Для подавления эмоционального компонента боли использовалась непрерывная инфузия пропофола в дозе 1–3 мг/кг/ч.

Мы сравнили эффективность и безопасность описанной программа рационального анестезиологического обеспечения с традиционной анестезией (фентанил 0,03 мкг/кг/мин + пропофол 1–3 мг/кг/ч) в рамках специального исследования группа рационального анестезиологического обеспечения составила 25 пациентов, группа традиционной анестезии – 26 пациентов, перенесших процедуру ренальной денервации. Эффективность интраоперационной анальгезии оценивалась по визуально-аналоговой шкале VAS, а седации – по Ричмондской шкале возбуждения и медикаментозной седации (RASS). У пациентов группы рациональной анестезии отмечалась хорошая и удовлетворительная анальгезия VAS 3–4 балла, а также хорошая седация RASS -2-0 балла, аналогичные показателям в группе традиционной анестезии (VAS 2–4 и RASS -3-1), также наблюдалась нейровегетативная стабильность на период оперативного вмешательства, удовлетворительная интраоперационная атараксия и антеградная амнезия, не было зафиксировано ни одного случая угнетения дыхания, в то время как в группе традиционной анестезии их было 7. Также в группе рациональной анестезии было значительно меньше случаев рвоты (4 против 10), озноба (1 против 4), сохранения боли в послеоперационном периоде (3 против 7) по сравнению с традиционной анестезией. Таким образом, разработанная программа рациональной анестезии обеспечивала аналогичную анальгезию и седацию пациентов, но сопровождалась значительно меньшим количеством осложнений в сравнении с традиционной анестезией, что является очевидным следствием использования в 2 раза меньших доз опиоидов (в данном случае фентанила).

Методика нефропротекции при дистальной ренальной денервации.

Необходимой частью вмешательства является абдоминальная аортография для оценки состояния абдоминальной аорты и почечных артерий, которая позволяет

определить анатомические показания и противопоказания к проведению ренальной денервации. Может быть использована стандартная методика – катетер проводился в абдоминальную аорту на уровень первого-второго поясничного позвонка(L1–L2) и с помощью автоматического иньектора выполнялась абдоминальная аортография, контрастное вещество в объеме 30 мл вводилось со скоростью 15 мл/с, скорость съемки может быть снижена до 10 кадров/с, что вполне достаточно для хорошей визуализации. Перед нанесением воздействий необходимо контролировать положение электрода по отношению к стенке почечной артерии, в нашем исследовании мы использовали по 5 мл контрастного вещества при каждой новой локализации электрода. Контраст вводился в почечную артерию от руки с помощью шприца для в\м инъекций объемом 10 мл.

Исходя из необходимости введения значительного объема контраста при проведении ренальной денервации особенностей процедуры ренальной денервации потенциально увеличивающие нефротоксичность данного вмешательства мы разработали оригинальную методику комплексной нефропротекции специально для данной процедуры в виде комбинации гидратации и снижения дозы контрастного вещества.

Гидратация. Проводилась с помощью внутривенной инфузии сбалансированного полиионного кристаллоидного препарата «Стерофундин» в дозе 6–8 мл/кг/ч.

Снижение дозы РКС. Нам удалось снизить общее количество вводимого контрастного вещества за счет его разведения физиологическим раствором в пропорции 1:2. При этом качество ангиографической картинки вполне достаточное для оценки состояния абдоминальной аорты и почечных артерий (рисунок 18).

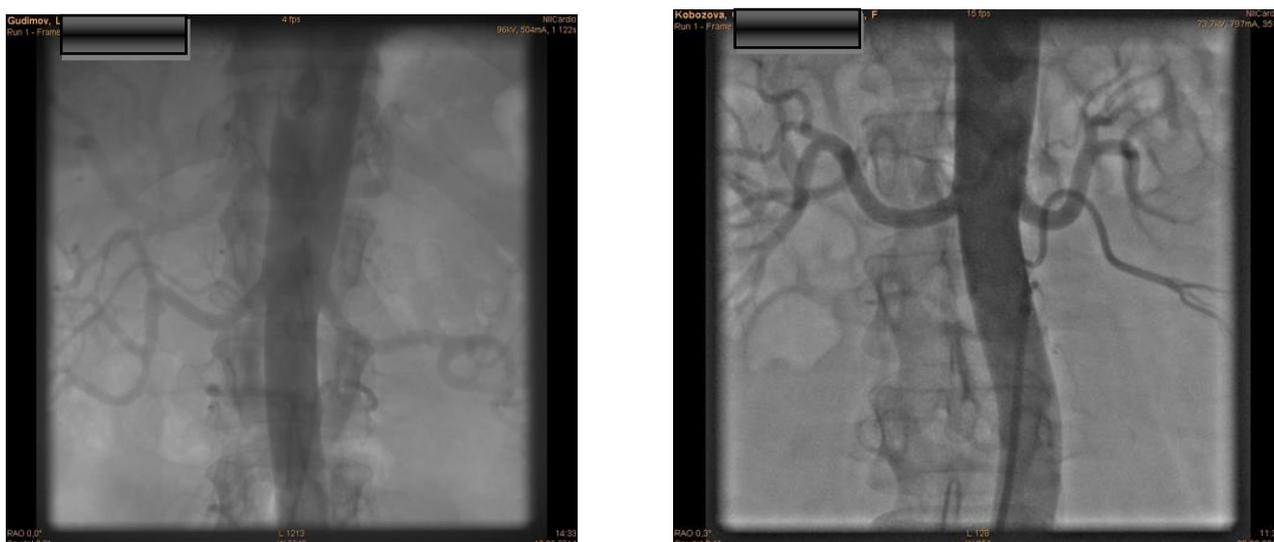


Рисунок 18 – Контраст 100 % (слева), контраст в разведении 1:2 (справа)

Технология дистальной ренальной денервации с использованием моно-электродной радиочастотной системы Symplicity Flex.

Метод дистальной ренальной денервации с использованием моно-электродных катетров Symplicity Flex, включающий протокол интраоперационного выбора оптимального объема и конфигурации вмешательства в дистальных ветвях почечной артерии при использовании монополярных электродов, глубокой интубации артерий и дополнительной нефропротекции описан в соответствующих разделах выше. В клиническом испытании нового метода приняли участие 54 пациента. На этапе проведения диагностической ангиографии 3 пациента были исключены из исследования. В одном случае причиной исключения был выраженный атеросклероз почечной артерии, который переводил соответствующий случай в симптоматическую гипертонию. В другом случае причиной исключения был диффузный атеросклероз почечной артерии практически на всем протяжении, который не оставлял достаточно места для проведения воздействия. У 3-го пациента выявлены множественные артерии, при этом диаметр артерий был менее 2,5 мм, что имеет неприемлемо высокий риск повреждения артерии из-за существенного снижения кровотока при введении катетера (таблица 1).

Таблица 1 – Анатомические причины исключения пациентов из группы активного лечения

Атеросклероз с гемодинамически значимым стенозом и/или распространением на большую часть почечной артерии	1
Множественные артерии узкого диаметра	1
Диффузный атеросклероз с поражением ствола и сегментарных ветвей	1

Таким образом, в исследовании принял участие 51 пациент.

По своим клиническим характеристикам выборка, исследованная в данной работе, представляла собой типичных пациентов с резистентной АГ – среднего возраста, с повышенной массой тела, преимущественно с АГ 2–3-й степени, сохранявшейся при регулярном приеме 3–5 антигипертензивных препаратов. Основная коморбидность – ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет с распространенностью примерно по 20–25 % для каждого заболевания. Несмотря на высокое АД, функция почек была практически нормальной. Всем пациентам проводилась интенсивная фармакотерапия – в среднем 4 препарата, почти всегда включавшая диуретик.

Клиническая характеристика участников исследования представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика пациентов, участвовавших в исследовании

Количество пациентов	51
Возраст, годы	55,7±8,6
Пол, мужчины	20 (39 %)
ИБС	21 (41 %)
Диабет	24 (47 %)
Офисное САД, мм рт ст	169,9 (±23,4)
Офисное ДАД, мм рт ст	95,9 (±17,3)
Ср.-сут. САД, мм рт ст	163,1 (±21,2)
Ср.-сут. ДАД, мм рт ст	90,6 (±17,6)
ММЛЖ	262,3 (±78,2)
рСКФ, мл/мин/м ²	78,4 (±20,3)
Количество препаратов	4,2±1,0
Лечение диуретиками	96,1 %
Примечание - ИБС – ишемическая болезнь сердца, MDRD СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD, 24-ч АД – среднее значение АД за 24-ч по данным суточного мониторинга.	

Симпатическая денервация почек была выполнена у 51 пациента. Средние значения наиболее важных характеристик выполнения процедуры ренальной денервации представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Лучевая и контрастная нагрузка

	Продолжительность, мин	Доза контраста	Доза облучения, мЭв
M±SD	77,8±25,4	146,3±45,6	3,1±2,4

У 7(14,5 %) пациентов с высокой вероятностью ИБС по данным предварительного обследования была выполнена коронарная ангиография, что привело к небольшому завышению данных показателей, которое следует принимать во внимание при интерпретации этих данных.

Селективная эндоваскулярная денервация сегментарных ветвей почечной артерии была выполнена у 25 пациентов, 26 пациентов было прооперировано по стандартной методике (группа сравнения). Клинически группы существенно не отличались, за исключением того, что в группе стандартной РДН была тенденция к более высоким

значениям среднесуточного систолического АД. Также в этой группе была относительно выше исходная концентрация креатинина сыворотки и соответственно ниже скорость клубочковой фильтрации, чем у пациентов в группе денервации сегментарных ветвей почечной артерии, тем не менее, оба показателя оставались в пределах нормы (таблица 4).

Таблица 4 – Характеристика пациентов, включенных в исследование

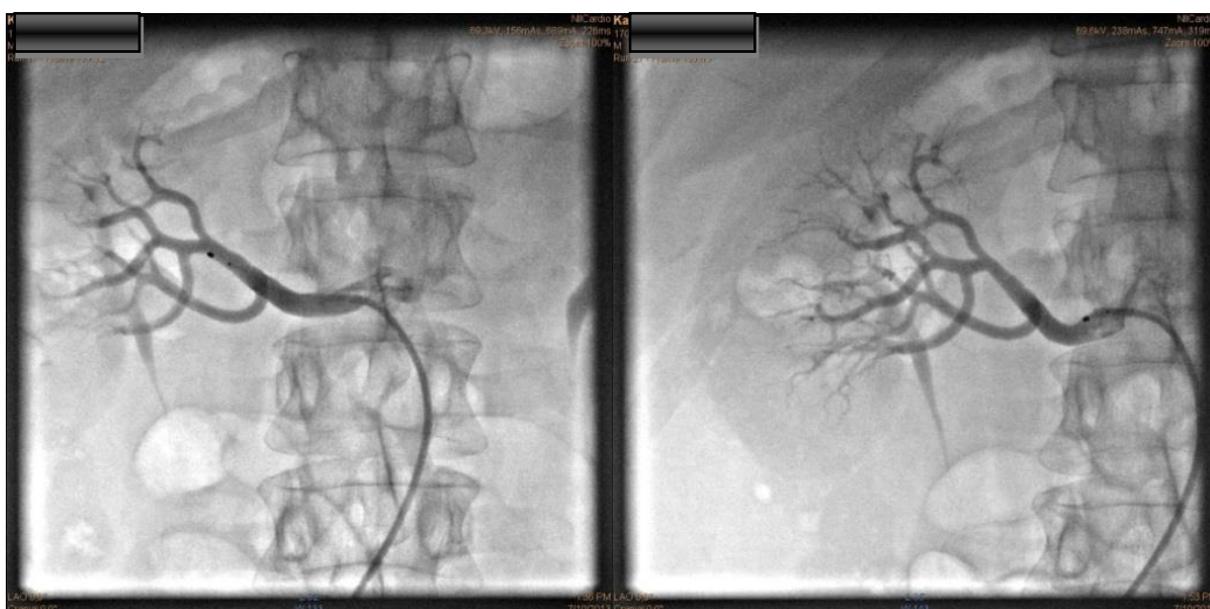
Метод РДН	Денервация сегм. ветвей	Стандартный	p
Количество пациентов	25	26	NS
Возраст, годы	54,3±8,2	56,7±9,1	NS
Пол, мужчины	10(40 %)	10(39 %)	NS
ИБС	10(42 %)	11(42 %)	NS
Диабет	11(46 %)	13(50 %)	NS
Офисное сАД, мм рт. ст.	170,8(±23,4)	169,0(±23,9)	NS
Офисное дАД, мм рт. ст.	98,9(±17,9)	95,2(±19,3)	NS
Ср.-сут. сАД, мм рт. ст.	169,8 (±24,7)	157,8(±15,5)	NS
Ср.-сут. дАД, мм рт. ст.	94,9(±17,4)	87,2(±17,4)	NS
Уд. Плотность мочи, г/л	1021,3(±5,4)	1020,2(±5,4)	NS
24-ч протеинурия, г/л	0,13(±0,2)	0,16(±0,3)	NS
Serum creatinine, мкмоль/л	78,4(±25,1)	90,0(±20,9)	0.01
pСКФ, мл/мин/м ²	85,7(±23,2)	70,6(±13,3)	0.001
Количество препаратов	4,0±1,1	4,2±0,9	NS
Лечение диуретиками	96,0 %	100 %	NS
Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, MDRD СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD, 24-ч АД – среднее значение АД за 24-ч по данным суточного мониторинга. P – уровень значимости различий, NS – незначимо.			

Технический успех вмешательства составил 100 %. В рамках оценки безопасности вмешательства было зарегистрировано единственное пери-операционное событие –

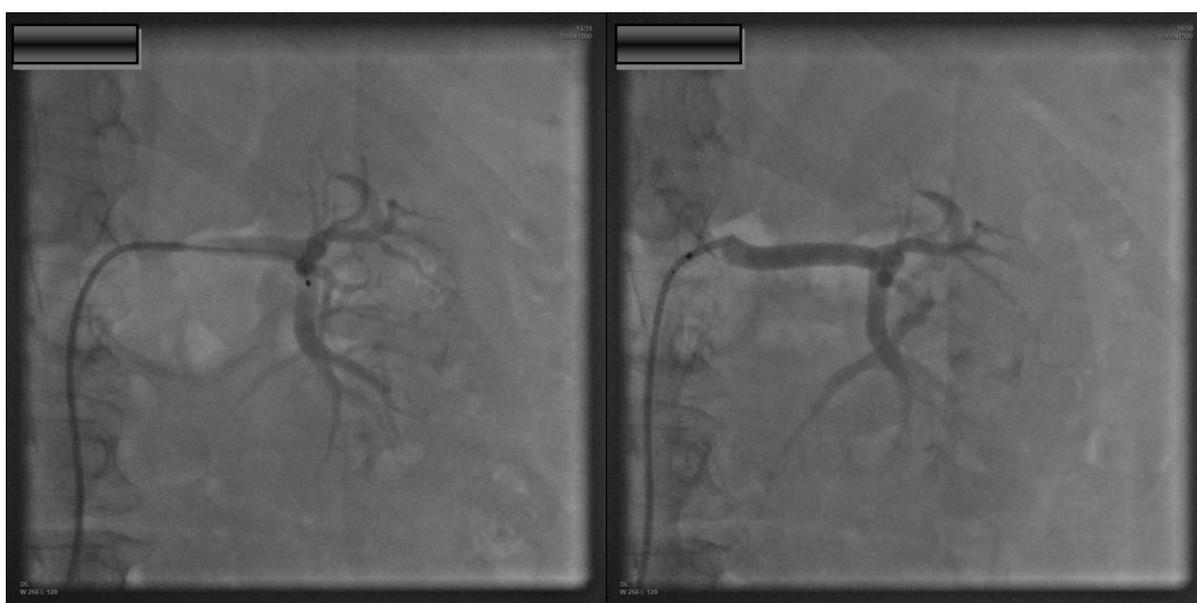
псевдоаневризма бедренной артерии, что представляет собой осложнение пункции бедренной артерии, не связанное с РЧ-воздействием на почечные артерии. Также это осложнение не было связано с диаметром катетера, поскольку в всех случаях использовался один и тот же проводниковый катетер диаметром 7 F (2,33 мм).

Выполнение аблаций в сегментарных ветвях почечной артерии не сопровождалось значимыми стенозами или другими критическими повреждениями, т.е. оказалось безопасным (рисунок 19).

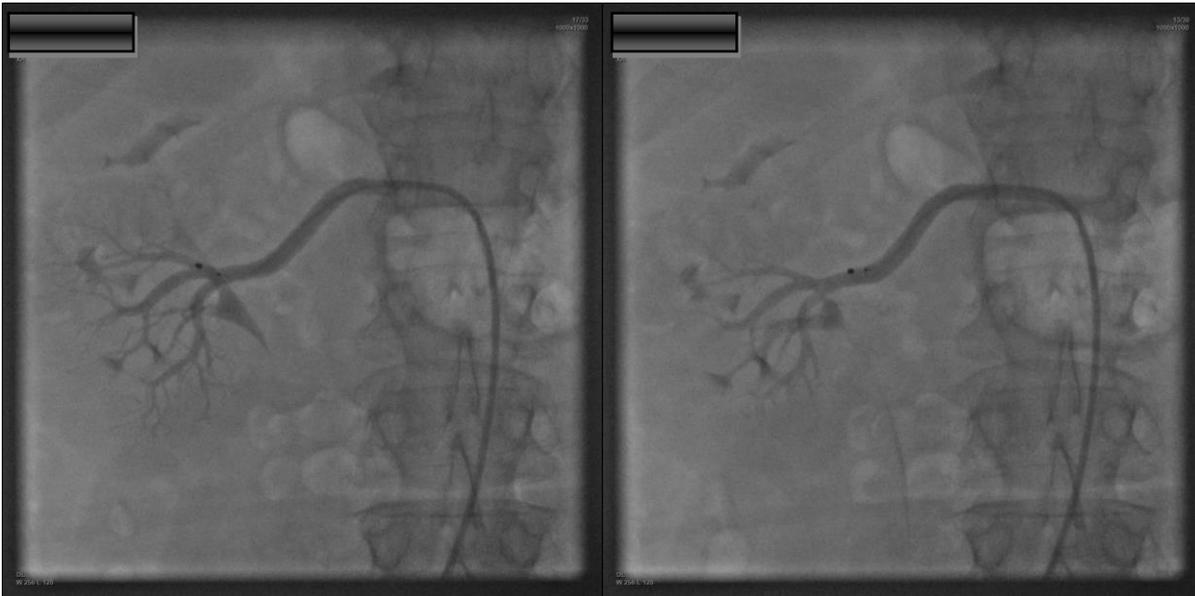
Через 6 мес. наблюдения были обследованы 44 (23 из группы денервации сегментарных артерий, 21 из группы стандартного вмешательства).



А



Б



В

Слева – позиция электрода во время аблации, справа – контрольный снимок после воздействия: контуры артерии в месте контакта с электродом – без изменений
Рисунок 19 – Аблации в сегментарных ветвях почечной артерии (А, Б, В).

Клиническая безопасность дистальной ренальной денервации с использованием катетера Symplicity Flex.

Через 6 мес. наблюдения новых нежелательных событий, связанных с вмешательством (т.е. отдаленных осложнений), выявлено не было как в группе денервации сегментарных ветвей, так и в группе традиционного вмешательства. Таким образом, клинически оба метода показали высокую безопасность.

Поскольку постпункционная ложная аневризма была единственным осложнением вмешательства, статистический сравнительный анализ частот событий между группами оказался невозможен. Поэтому для оценки безопасности был использован метод сравнения с критерием объективной оценки – objective performance criterion (OPC), представляющим собой среднюю частоту осложнений в исследованиях с аналогичным или близкими по риску вмешательствами, рассчитываемом на основе систематизированного анализа ранее проведенных исследований. В данном случае в качестве такого критерия объективной оценки был использован OPC, разработанный авторами исследования Symplicity HTN-3 на основе систематизированного анализа исследований со стентированием почечных артериях – средняя частота больших осложнений (смерть, почечная недостаточность, тромбоэмболическое поражение органов-мишеней и т.д.), которая имела значение 9,8 %. В нашем случае больших осложнений не было вообще, а для одного события в группе из 23 человек соответствующая частота осложнений в группе денервации сегментарных ветвей была $1/23=4,3$ %, т.е. явно меньше,

чем ОРС 9,8 %. Учитывая малую численность группы данная оценка требует осторожности в интерпретации, поскольку в случае возникновения хотя бы одного события у следующих 6 пациентов оценка частоты осложнений будет принципиально другая: $2/29 = 6,8 \%$. Взвешенная интерпретация данной оценки – данный метод денервации сегментарных ветвей является, по крайней мере, не более опасным, чем стентирование почечных артерий.

Безопасность аблационного воздействия в сегментарных ветвях почечной артерии

Ультразвуковое исследование не выявило значимых нарушений функции почечных артерий, в том числе сегментарных ветвей через 6 мес. после РДН (таблицы 5–7).

Таблица 5 – Изменение значений резистивного индекса после вмешательства по данным доплерографии после селективной эндоваскулярной денервацией сегментарных ветвей почечной артерии с использованием ренального катетера

		Ствол правой ПА	Ствол левой ПА	Сегм. ветви справа	Сегм. ветви слева
Исход	M	0,68	0,72	0,63	0,61
	SD	±0,06	±0,22	±0,07	±0,07
6 мес.	M	0,67	0,67	0,61	0,61
	SD	±0,06	±0,06	±0,08	±0,07
Примечание - M –среднее значение, SD – стандартное отклонение.					

Таблица 6 – Изменение значений резистивного индекса через 6 мес. после вмешательства по данным доплерографии почечных артерий у пациентов со стандартной РДН

		Ствол правой ПА	Ствол левой ПА	Сегм. ветви справа	Сегм. ветви слева
Исход	M	0,68	0,71	0,65	0,66
	SD	±0,07	±0,08	±0,10	±0,09
6 мес.	M	0,69	0,68	0,63	0,61
	SD	±0,08	±0,08	±0,08	±0,09
Примечание - M –среднее значение, SD - стандартное отклонение.					

Таблица 7 – Значимость изменений резистивного индекса через 6 мес. после вмешательства у пациентов обеих групп

		Ствол правой ПА	Ствол левой ПА	Сегм. ветви справа	Сегм. ветви слева
Сегментарная	М	-0,9 %	-0,4 %	-1,4 %	0,2 %
	р	NS	NS	NS	NS
Стандартная	М	0,4 %	-2,3 %	-2,6 %	-4,1 %
	р	NS	NS	NS	NS
Примечание - М – среднее значение, р – статистическая значимость различий до и через 6 мес. после вмешательства, NS – не значимо.					

Отсутствие изменений кровотока в сегментарных ветвях почечной артерии после избирательного воздействия на них свидетельствует об их устойчивости к такому воздействию и его высокой безопасности.

Эффективность дистальной ренальной денервации с использованием катетера Symplicity Flex.

Среднесуточное АД снизилось значительно в группе денервации сегментарных ветвей почечной артерии и только немного – в группе стандартного вмешательства (таблица 8). По абсолютному значению среднее снижение среднесуточного САД в группе денервации сегментарных ветвей было более, чем в 2 раза больше по сравнению с группой стандартного вмешательства. Офисное АД снизилось значительно в обеих группах, при этом степень снижения в группе дистальной РДН была больше, однако, эти различия не были статистически значимыми из-за большой случайной вариабельности значений офисного АД.

Таблица 8 – Снижение АД в группах стандартной РДН и денервации сегментарных ветвей через 6 мес. после вмешательства

	Сегментарная РДН	Стандартная РДН	р
	М(±SD)	М(±SD)	
Среднесуточное сАД	-22,8(±20,5)	-9,2(±18,4)*	0,032
Среднесуточное ДАД	-12,2(±12,6)	-5,5(±8,9)	0,061
Офисное сАД	-26,6(±28,4)	-21,4(±23,2)	0,515
Офисное ДАД	-14,2(±16,2)	-12,1(±11,5)	0,622
Примечание - М – среднее значение, SD – стандартное отклонение, * – р<0,05.			

Значительная разница в снижении АД между денервацией сегментарных ветвей и стандартной РДН была практически одинаковой как в периоды дневной активности, так и ночного сна, т.е. не зависела от фазы активности (таблица 9).

Таблица 9 – Снижение дневных и ночных значений АД в группах стандартной РДН и денервации сегментарных ветвей через 6 мес. после вмешательства

	Сегментарная РДН	Стандартная РДН	Разница	p
	M(\pm SD)	M(\pm SD)		
Среднедневное САД	-23,0(\pm 21,3)	-10,7(\pm 19,1)	12,3	0,053
Среднедневное ДАД	-12,2(\pm 14,0)	-6,2(\pm 9,8)	6,0	0,011
Средне ночное САД	-19,7(\pm 20,0)	-8,0(\pm 21,2)	11,7	0,067
Средне ночное ДАД	-8,8(\pm 12,5)	-4,2(\pm 12,1)	4,6	0,226

ЧСС исходно была невысокой и существенно не изменилась ни в одной из групп (таблица 10).

Таблица 10 – Снижение ЧСС после 6 мес. вмешательства

	Сегментарная РДН	Стандартная РДН
ЧСС	M(\pm SD)	M(\pm SD)
Офисная	-1,4(\pm 12,9)	-5,1(\pm 10,3)
Среднесуточная	-3,7(\pm 10,2)	-5,3(\pm 8,3)
Среднедневная	-4,0(\pm 11,2)	-5,5(\pm 9,0)
Средне ночная	-2,1(\pm 9,5)	-4,8(\pm 8,0)
Примечание - M – среднее значение, SD - стандартное отклонение.		

Таким образом, все показатели АД значительно больше (в 2–3 раза) снизились после селективной денервации сегментарных ветвей почечной артерии, чем после традиционной равномерной денервации в стволе почечной артерии при том же уровне безопасности.

Влияние послеоперационных изменений в сопутствующей антигипертензивной фармакотерапии дистальной ренальной денервации с использованием катетера Symplicity Flex.

Несмотря на рандомизированный характер назначения исследуемого и референсного методов вмешательства, влияние одного важного фактора все еще остается

неконтролируемым. Это – послеоперационные изменения в сопутствующей антигипертензивной фармакотерапии. Несмотря на то, что всем пациентам было рекомендовано придерживаться фармакотерапии, подобранной до вмешательства у 85% пациентов в группе дистальной денервации и у 70 % пациентов в группе традиционного типа вмешательства произошли изменения этой терапии. Для оценки возможного влияния этих изменений на конечные результаты сравнения эффективности двух методов РДН мы выполнили сравнительный анализ количества принимаемых антигипертензивных препаратов в исследуемых группах исходно и через 6 мес. лечения. Исходно пациенты из группы дистальной РДН получали несколько меньше антигипертензивных препаратов, чем в группе традиционного вмешательства: $4,0 \pm 1,1$ против $4,2 \pm 0,9$ соответственно, хотя различия не были статистически значимыми. Через 6 мес. лечения среднее количество принимаемых препаратов осталось неизменным в группе дистальной РДН ($4,0 \pm 1,1$) и увеличилось, хотя и не значимо, до $4,3 \pm 0,8$ в группе традиционного вмешательства. Таким образом, превосходство дистальной РДН в отношении снижения АД по сравнению с традиционной формой вмешательства не могло быть обусловлено послеоперационными изменениями сопутствующей антигипертензивной фармакотерапии. Наоборот, в отсутствие таких изменений (одностороннего увеличения числа принимаемых препаратов в группе традиционного вмешательства) такое превосходство (различия в эффективности) могло бы быть еще больше.

Влияние денервации сегментарных ветвей почечных артерий на пульсовое АД и вариабельность АД.

Пульсовое АД определяется пассивной жесткостью стенок артериальной системы, в то время как вариабельность АД в значительной степени зависит динамических изменений тонуса артерий. У пациентов с АГ жесткость артериальной стенки определяется главным образом сосудистым ремоделингом – структурными изменениями мышечного слоя артерий с перераспределением мышечных клеток вокруг оси сосуда в более плотную конструкцию с меньшим просветом. Вариабельность АД зависит от уровня активности центрального отдела СНС, чем выше центральная активность СНС, тем больше колебания АД. Денервация сегментарных ветвей почечных артерий привела к выраженному снижению пульсового АД, при этом значительно больше, чем традиционный способ вмешательства (таблица 11).

Вариабельность АД изменилась незначительно, больше для диастолического АД, что возможно свидетельствует об отсутствии эффекта вмешательства на центральную активность СНС (таблица 12).

Таблица 11 – Изменения пульсового АД через 6 мес. после вмешательства

	Сегментарная РДН	Стандартная РДН	p
Пульсовое АД	M(\pm SD)	M(\pm SD)	
Офисное	-12,7(\pm 17,8)	-9,3(\pm 15,6)	NS
Среднесуточное	-10,7(\pm 9,1)	-4,1(\pm 11,6)	0,042
Среднедневное	-10,7(\pm 9,5)	-4,4(\pm 11,8)	0,057
Среднечасовое САД	-10,8(\pm 9,8)	-4,0(\pm 11,9)	0,044

Таблица 12 – Изменения вариабельности АД по данным СМАД через 6 мес. после вмешательства

	Сегментарная РДН	Стандартная РДН
Вариабельность АД	M(\pm SD)	M(\pm SD)
24-ч САД	-1,1(\pm 5,1)	-1,8(\pm 5,1)
24-ч ДАД	0,6(\pm 3,3)	-2,0(\pm 3,8)
Дневного САД	-0,9(\pm 5,0)	-1,5(\pm 5,0)
Дневного ДАД	1,1(\pm 3,5)	-2,2(\pm 4,3)
Ночного САД	-2,3(\pm 4,7)	-1,4(\pm 2,8)
Ночного ДАД	-0,5(\pm 3,8)	-1,3(\pm 2,6)

Отсутствие изменений вариабельности АД также может быть тривиальным эффектом большого случайного разброса индивидуальных значений АД.

Оценка риска поражения почек при денервации сегментарных ветвей почечных артерий с использованием катетера Symplicity Flex.

Для оценки риска поражения почек при дистальной ренальной денервации была выполнена клиническая оценка состояния почек (общий анализ мочи, суточный белок, ультразвуковое исследование почек, скintiграфия почек) в первые дни после вмешательства, а также изменения основных показателей функции почек: удельный вес мочи, суточная экскреция белка, уровень сывороточного креатинина и скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD (pСКФ) через 6 мес. после вмешательства.

Ни в одной из групп не была выявлено случаев постоперационной контрастной нефропатии или других клинических поражений почек.

По данным 6-месячного наблюдения также не было обнаружено клинически значимых изменений показателей функции почек (таблицы 13, 14).

Таблица 13 – Изменение значений удельного веса мочи, суточной протеинурии, креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации в группе селективной денервации сегментарных ветвей почечной артерии с использованием ренальных электродов

		Уд. вес мочи	Протеинурия 24 ч	Креатинин	рСКФ
Исход	М	1020,2	0,13	78,4	85,7
	SD	±5,4	±0,20	±25,1	±23,2
6 мес.	М	1019,5	0,20	84,3	80,2
	SD	±6,5	±0,27	±21,2	±17,7
Примечание - М –среднее значение, SD - стандартное отклонение, рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации.					

Таблица 14 – Изменение значений удельного веса мочи, суточной протеинурии, креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации в группе стандартного вмешательства

		Уд. вес мочи	Протеинурия 24 ч	Креатинин	рСКФ
Исход	М	1021,3	0,16	90,0	70,6
	SD	±5,4	±0,30	±20,9	±13,3
6 мес.	М	1019,1	0,26	91,2	67,5
	SD	±6,4	±0,50	±25,4	±14,3
Примечание - М –среднее значение, SD - стандартное отклонение, рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации.					

Полученные данные свидетельствуют об одинаково высокой безопасности обоих методов вмешательства и отсутствии более высокого риска поражения почек при дистальном, частично внутрипочечном вмешательстве.

1.3 Технология дистальной ренальной денервации с использованием мульти-электродной радиочастотной системы Vessix Reduce

Система внутриартериальной радиочастотной абляции Vessix Reduce представляет собой эндоваскулярный баллон с расположенными на нем биполярными электродами, предназначенными для транссептального электротермического повреждения периваскулярных симпатических нервов. В отличие от других систем ренальной денервации в системе Vessix Reduce используется баллонная технология для улучшения контакта электродов с тканью – баллон раздувается в артерии и электроды плотно прижимаются к стенке артерии. Также оригинальным отличием является использование биполярных электродов, когда оба полюса электрического тока расположены непосредственно в месте воздействия, и возникающий между ними электрический ток

проходит расстояние менее 1 мм, в отличие от монополярных электродов, когда один полюс электрического тока находится в артерии, а другой - на задней поверхности тела так, что электрический ток проходит значительное расстояние через ткани тела, и, соответственно, значительная часть электроэнергии расходуется на преодоление сопротивления тканей за пределами воздействия, в том числе кожи, сопротивление которой в несколько раз больше, чем сопротивление внутренних тканей. В результате эффект монополярного воздействия подвержен значительной вариабельности в зависимости от расположения второго электрода и качества его контакта с кожей.

Протокол оптимизированного вмешательства в дистальных ветвях почечной артерии при использовании баллонов с биполярными электродами.

Выбор индивидуальной схемы воздействия основан на определении типичных вариантов формирования дистального русла почечной артерии, описанных в разделе для монополярных одно-электродных катетеров, для которых определены оптимальные модели расположения баллонов, а также приемов компенсации воздействий при раннем делении или малом диаметре дистальных ветвей. В случае бифуркации и трифуркации с достаточной длиной ветвей требуется определить их диаметр и участки с наименьшей изогнутостью. При этом, на основе своего опыта мы предлагаем использовать баллон с диаметром превосходящим диаметр сосуда. Это обусловлено тем, что хороший контакт электродов со стенкой артерии может быть достигнут и при неполном раскрытии баллона. Преимуществом такого подхода является то, что можно использовать один баллон, например, диаметром 6 мм, в сосудах с диаметром от 3 до 6 мм, т.е. практически 1 баллон на все вмешательство. Традиционный подход с подбором баллона в точности с диаметром сосуда может потребовать использования нескольких баллонов за одно вмешательство. Кроме того, использование баллонов с диаметром больше, чем диаметр артерии гарантирует хороший контакт, в то время как при использовании баллонов с диаметром, соответствующим диаметру артерии хороший контакт электродов со стенкой достигается не всегда из-за изогнутости сосуда и/или изменении диаметра по его длине (конусовидности). При раннем делении сегментарных ветвей, когда эти ветви 1-го порядка являются короткими и не вмещают баллон по длине, выбор зависит от сложности деления. В случае простого деления одной ветви, баллон можно установить в ветви 2-го порядка и выполнить воздействие. Если, делений и, соответственно, ветвей 2-го порядка много, они имеют разный диаметр и значительную изогнутость, целесообразно выполнить воздействия в сегментарных ветвях 1-го порядка с расположением части баллона в зоне бифуркации и дистальной части ствола. В случае, если некоторые дистальные ветви

имеют малый диаметр, не позволяющий установить баллон с хорошим контактом электродов, целесообразно выполнить компенсирующее круговое воздействие в дистальной части ствола.

После определения оптимальной пространственной модели дистального воздействия выбирается абляционный баллон соответствующего размера, и выполняется ренальная денервация в виде серии аппликаций РЧ энергии в режиме контроля температуры (целевое значение температуры 70 С, мощность 1-2 Ватт, длительность 30 сек). Баллон расправляется под давлением 2-4 атмосферы. Эффективность контактов определяется по цветовому коду изображений электродов на дисплее генератора (зеленый – оптимальный контакт, желтый удовлетворительный, серый – отсутствие контакта). При хорошем контакте электродов (зеленый или желтый цветовой код) подается РЧ энергия и контролируется динамика температуры в месте воздействия, а также количество функционирующих электродов. Технический успех воздействия в артерии определяется как полное 30 секундное воздействие минимум в 4 точках.

Клиническая безопасность дистальной ренальной денервации с использованием баллонного устройства Vessix Reduce

Исследование клинической эффективности и безопасности дистальной ренальной денервации с использованием устройства Vessix Reduce было включено 23 пациентов, из них 11 – в группу дистальной денервации и 12 – в группу стандартного типа вмешательства. Характеристика пациентов представлена в таблице 15.

Технический успех вмешательства был достигнут в 100% случаев. Ни в одном случае не было выявлено повреждения сосудов по данным интра-операционной ангиографии, включая сегментарные ветви после дистальной денервации (рисунок 20).

Таблица 15 – Характеристика пациентов, включенных в исследование

Метод РДН	Дистальная денервация сегм. Ветвей	Стандартная денервация почек
Количество пациентов	11	12
Возраст, годы	57.1±11.0	52.3±12.0
Пол, мужчины	7(64%)	8(73%)
Офисное сАД, мм рт ст	168.7(±15.6)	163.6(±11.4)
Офисное дАД, мм рт ст	101.4(±11.6)	95.5(±15.6)
Ср.-сут. сАД, мм рт ст	162.8 (±17.0)	150.8(±11.8)
Ср.-сут. дАД, мм рт ст	91.4(±9.5)	86.0(±10.4)
24-ч протеинурия, г/л	0.13(±0.06)	0.19(±0.4)

Продолжение таблицы 15		
Serum creatinine, мкмоль/л	88.7(±17.9)	83.0(±24.6)
рСКФ, мл/мин/м ²	78.0(±14.4)	84.1(±15.9)

Примечания - MDRD СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD, 24-ч АД – среднее значение АД за 24-ч по данным суточного мониторинга



Левая ангиограмма: баллон в нижней сегментарной ветви; средняя ангиограмма: баллон в верхней сегментарной артерии; правая ангиограмма: контрольный снимок – отсутствие каких-либо деформаций контура сосудов в месте воздействия, нарушений транзита контраста, дефектов наполнения.

Рисунок 20 – Дистальная ренальная денервация с помощью мульти-электродного баллона

Осложнения в периоперационном периоде отсутствовали.

Через 1 неделю после вмешательства выявлено существенное снижение 24-ч систолического АД в группе дистальной РДН и незначительные изменения данного показателя в группе стандартного способа РДН; 24-ч диастолическое АД умеренно снизилось после дистальной РДН, и было парадоксально выше после стандартного типа вмешательства (степень повышения была очень умеренной) (рисунок 21).

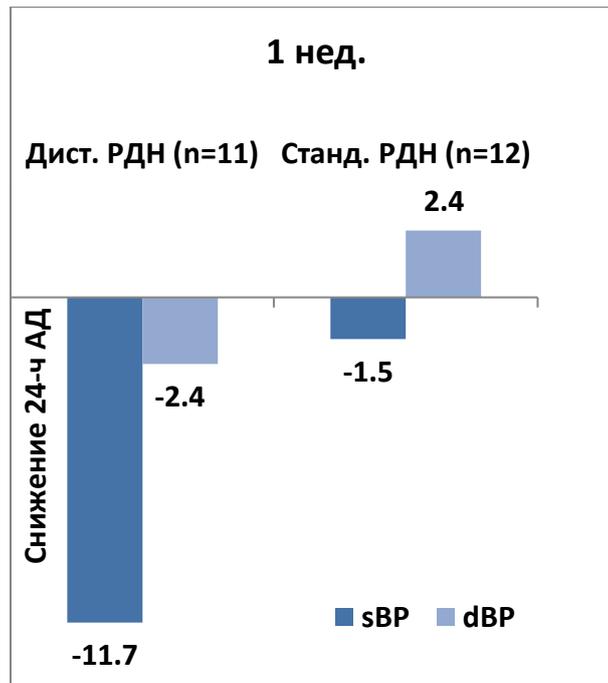


Рисунок 21 – Динамика 24-ч АД по группам через 1 неделю после вмешательства

Безопасность аблационного воздействия с использованием устройства Vessix Reduce в сегментарных ветвях почечной артерии.

Ультразвуковая доплерография не выявила существенных изменений почечного кровотока в этот период. Функция почек через 1 неделю после вмешательства в обеих группах практически не изменилась (формально - незначительное улучшение, таблица 16).

Таблица 16 – Изменение функции почек через 1 неделю после вмешательства

	Дистальная РДН	Стандартная РДН
Креатинин, мкмоль/Л	-4,4±15,0	-4,6±14,4
рСКФ мл/мин/кв.м	5,2±17,3	7,8±15,1

Эффективность дистальной ренальной денервации с использованием устройства Vessix Reduce.

Через 6 мес. после вмешательства отмечалось умеренное нарастание гипотензивного эффекта (степень снижения 24-ч систолического АД) на ≈20% в группе дистальной РДН, при этом в группе стандартного вмешательства в общем стволе изменения АД по сравнению с исходными значениями практически отсутствовали (Рисунок 22).

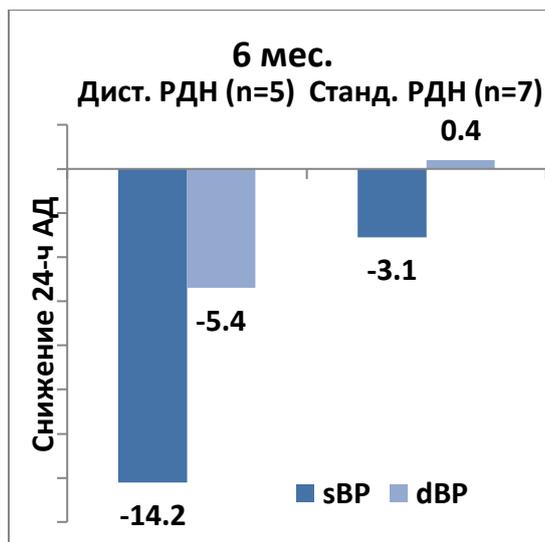


Рисунок 22 – Динамика 24-ч АД по группам через 6 месяцев после вмешательства

Через 6 мес. после вмешательства показатели почечного кровотока (по данным ультразвуковой доплерографии) не изменились. Также функция почек в обеих группах существенно не отличалась от исходной (таблица 17)

Таблица 17 – Изменение функции почек через 6 месяцев после вмешательства

	Дистальная РДН	Стандартная РДН
Креатинин, мкмоль/Л	6,0±21,0	-3,5±0,1
рСКФ мл/мин/кв.м	-3,1±18,3	9,8±17,3

Через 12 мес. в группе дистального вмешательства по-прежнему сохранялся выраженный гипотензивный эффект, в группе стандартной РДН изменение 24-ч систолического АД было близким к нулевому. (рисунок 23)

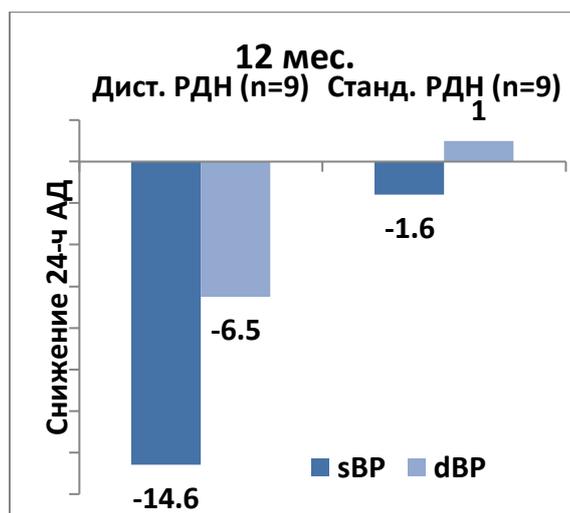


Рисунок 23 – Динамика 24-ч АД по группам через 12 месяцев после вмешательства

Показатели почечного кровотока через 12 мес. после вмешательства не отличались от исходных. При этом функция почек ожидаемо снизилась в группе дистальной денервации и не изменилась в группе стандартного вмешательства (вследствие прямой зависимости фильтрационной функции почек от системного АД) (таблица 18).

Таблица 18 – Изменение функции почек через 12 месяцев после вмешательства

	Дистальная РДН	Стандартная РДН
Креатинин, мкмоль/Л	-8,8±8,4	-1,3±15,3
рСКФ мл/мин/кв.м	9,0±12,0	-0,2±23,4

Выводы. Таким образом, продемонстрировано, что дистальная ренальная денервация с использованием мульти-электродной баллонной системы Vessix Reduce является эффективным способом дополнительного стойкого снижения АД у пациентов с резистентной АГ, при этом стандартная РДН с использованием того же устройства в стволе почечной артерии не имеет гипотензивного эффекта. Дистальное воздействие с использованием мульти-электродной баллонной системы Vessix Reduce не несет повышенного риска осложнений, в т.ч. повреждения сегментарных ветвей и нарушения функции почек.

Глава 2 Ренальная денервация: возможности кардиопротекции у пациентов с резистентной артериальной гипертонией.

Актуальность. Патология сердечно-сосудистой системы продолжает оставаться одной из ведущих проблем современного здравоохранения, составляя практически половину всех причин смертности населения [23]. 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 [24] и имеют высокий риск развития смертельных исходов [25]. В Российской Федерации именно АГ стоит на первом месте в структуре патологии в стационаре [26], и лишь 24% больных достигают адекватного контроля артериального давления (АД) [27]. Вместе с тем, в структуре патологии в стационаре АГ занимает первое место, составив в 2015 году 17,2% среди всех нозологий [28]. Более того, АГ является основной причиной когнитивных нарушений и инвалидизации 37% трудоспособного населения.

Проблеме резистентной АГ в последнее время посвящено большое количество научных исследований, что определяется, в первую очередь, практически двукратным по сравнению с контролируемой АГ повышением риска сердечно-сосудистых событий [29]. Научный интерес представляет не только разработка профилактики, но и поиск путей достижения лучшего контроля артериального давления (АД). По данным крупных рандомизированных исследований (VALUE, CONVINCЕ, ALLHAT) по изучению эффективности антигипертензивной терапии эффективность достижения целевого артериального давления (АД) остается неудовлетворительно низкой во всем мире в целом и на территории России в частности [30-32]. Вместе с тем, отсутствие достижения должного АД сопряжено с увеличением риска развития сердечно-сосудистых событий на 31%, цереброваскулярных на 23%, терминальных стадий хронической болезни почек (ХБП) на 25% в сравнении с контролируемой АГ [33]. После исключения псевдорезистентных состояний распространенность истиннорезистентной АГ по данным ряда авторов составляет около 20% [34, 35].

Потенциал дальнейшего развития фармакотерапии АГ сегодня фактически исчерпан, требуется поиск новых немедикаментозных подходов к терапии этого заболевания. В последние десятилетия в кардиологии, и не только, активно развиваются технологии эндоваскулярного лечения – новое направление немедикаментозной терапии,

использующее самые последние достижения научно-технического прогресса. Приложением такого подхода для АГ стала ренальная денервация (РДН) – мини-инвазивное рентген-хирургическое вмешательство на симпатической системе почек, нейтрализующее симпатические механизмы повышения АД.

Первые испытания метода продемонстрировали значительный антигипертензивный, кардиопротективный и плейотропные эффекты лечения [36, 37], дальнейшие исследования показали значительную вариабельность и плохую предсказуемость этих эффектов [38, 39]. После детального анализа и поиска причин неоднозначного исхода исследования Symplicity-HTN3 был озвучен ряд факторов, приведших к полученным результатам. Среди включенных в исследование пациентов 1/4 часть была представлена лицами афроамериканской расы, представители которой, как известно, имеют низкий уровень ренина и каждый второй – полиморфизм гена В1-адренорецептора, что обуславливает не только патофизиологические отличия в развитии гипертонии, но и особенности ответа на антигипертензивную терапию, связанные с лучшим эффектом вазодилататоров, чем иАПФ и сартанов [40, 41]. Помимо специфики расовой принадлежности участников исследования, следует упомянуть об отсутствии должного опыта ангиохирургов, малом количестве аблаций в сопоставлении с другими крупными исследованиями (у 60% 0–1 аблации), отсутствии интраоперационного контроля эффективности, что, безусловно, также во многом определило меньшую успешность РД, чем в ранних глобальных исследованиях. В 88 центрах 364 процедуры РД были произведены 111 специалистами, 31% из которых выполняли данный вид лечения впервые, что, безусловно, также отразилось на последующем эффекте лечения. Связь опыта ангиохирурга в выполнении РД с ее эффективностью уже описана ранее [42]. Несмотря на озвученные причины неэффективности РДН резюмирующий консенсус по результатам клинических исследований был представлен на Европейском конгрессе по АГ в Барселоне в 2018г и опубликован в обновленных Европейский рекомендациях [43], где рутинное использование метода РДН для лечения резистентной АГ получило IIIb класс рекомендаций к использованию в клинической практике.

Неоднозначные результаты испытаний РДН стимулировали поиск различных способов повышения результативности данного лечения, из которых свою эффективность в настоящее время доказали только два – совершенствование дизайна устройств с целью обеспечения гарантированного прижатия электродов по всей окружности артерии и анатомическая оптимизация вмешательства с перераспределением воздействия в сегментарные ветви почечной артерии, где почечные нервы максимально

концентрируются вокруг почечных сосудов и наиболее доступны для воздействия. Успешную реализацию первого подхода представляет собой устройство Symplicity Spyral, обеспечивающее равномерное прижатие 4-х электродов по спирали к стенке артерии. Второй подход был предложен в НИИ кардиологии г. Томска, где был разработан оригинальный метод дистальной РДН, включающий глубокую интубацию почечной артерии проводниковым катетером, обеспечивающую стабилизацию активной части в просвете артерии; алгоритм пространственного расположения воздействий в зависимости от дистальной анатомии почечной артерии и рациональную программу анестезии. По результатам рандомизированного, двойного слепого исследования с параллельными группами была продемонстрирована значительно более высокая эффективность и сравнимая безопасность анатомически оптимизированного метода дистальной РДН в сравнении с традиционной методикой аблации в стволе почечной артерии [44]. Использование обоих подходов в исследовании Spyral HTN OFF-Med (Global Clinical Study of Renal Denervation With the Symplicity Spyral™ Multi-electrode Renal Denervation System in Patients With Uncontrolled Hypertension in the Absence of Antihypertensive Medications) позволило убедительно продемонстрировать более высокую эффективность РДН в сравнении с sham-контролем у пациентов без медикаментозной терапии [45].

Одним из направлений, вызывающих не меньший интерес, чем основной антигипертензивный эффект вмешательства, является возможность коррекции кардиальных изменений у пациентов с резистентной АГ ввиду крайне высокой их распространенности и связанных с ними тяжелыми, в т. ч. фатальными осложнениями. Опубликованные данные о влиянии РДН на степень выраженности ремоделирования миокарда (регресс массы миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ), 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 [46]. Это представляет не меньший интерес, чем основной антигипертензивный эффект РДН, что обусловлено, в первую очередь, непосредственным влиянием ГЛЖ на частоту развития нежелательных исходов [47], 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 [48]. Несмотря на имеющееся научное подтверждение снижения коронарного резерва у пациентов с резистентной АГ, в большей мере выраженного при сочетании с ГЛЖ, применение высокоинформативных методик, таких как МРТ сердца с контрастированием, способных визуализировать наличие и объем миокардиального повреждения, не находит отражения в литературе. Влияние традиционной методики аблации на степень выраженности изменений миокарда изучалась в ряде исследований, в то время как о возможности их коррекции с использованием анатомически оптимизированной методики РДН пока не было известно.

Цель исследования: Изучить возможности ренальной денервации в реализации кардиопротективного эффекта, в том числе анатомически оптимизированного метода дистальной РДН у пациентов с резистентной АГ в сравнении со стандартным способом вмешательства в общем стволе.

Задачи:

1. Определить динамику кардиальных изменений после ренальной денервации у пациентов с резистентной АГ.
2. Изучить кардиопротективные возможности нового анатомически оптимизированного метода дистальной РДН в сравнении с традиционной методикой аблации у пациентов с резистентной АГ.
3. Определить связь динамики кардиальных структурных изменений сердца с показателями суточного мониторирования артериального давления под влиянием ренальной денервации.

Материалы и методы исследования. Исследование было одобрено Этическим Комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения НИИ кардиологии СО РАН (ныне Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук) и выполнено на базе отделения АГ (г. Томск) за счет средств финансирования Госзадания РАН «Фундаментальные аспекты возникновения и развития социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний; выявление мишеней для диагностики, лечения и улучшения прогноза; механизмы защиты».

Объект исследования. В рамках решения 1-ой и 3-ей задач научный интерес представила когорта пациентов с резистентным характером АГ в возрасте 18-70 лет, подписавших информированное согласие на участие в исследовании (n=84). Резистентность АГ документирована по данным суточного мониторирования

артериального давления (СМАД), проведенного на фоне постоянного приема не менее 6 мес. комбинированной антигипертензивной терапии тремя и более группами препаратов в максимально переносимых терапевтических дозах с обязательным включением диуретика. Таким образом, среднее количество принимаемых препаратов до проведения РДН составило $3,95 \pm 0,99$, из которых 100% - диуретики, 69% - бета-блокаторы, 64% - иАПФ, 72,6% - антагонисты кальциевых каналов, 34,5% - антагонисты рецепторов ангиотензина II, 25% - препараты центрального действия, 20,5% - антагонисты альдостерона, 13,1% - альфа-адреноблокаторы.

Таблица 19 – Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Абсолютное количество	% отношение
Всего больных	84	100
Мужчины/женщины	42/42	50/50
Возраст, годы	$55,0 \pm 9,1$	
Оф. САД/ДАД, мм рт.ст.	$175,3 \pm 22,1 / 100,4 \pm 16,1$	
Оф. ЧСС, уд. в мин	$71,1 \pm 9,9$	
24-ч. САД/ДАД, мм рт.ст.	$160,9 \pm 19,4 / 92,0 \pm 16,1$	
24-ч. ЧСС, уд. в мин	$68,1 \pm 10,2$	
СД 2 типа	32	38,1
НТУ	14	16,7
Дислипидемия	70	83,3
Курение	32	38,1
ИМТ, кг/м ²	$33,3 \pm 5,9$	
Без ожирения	5	6,0
Избыточная масса тела;	18	21,4
-ожирение I степени;	37	44
-ожирение II степени;	12	14,3
-ожирение III степени.	12	14,3
ИБС как ассоциированное заболевание	18	21,4
ХСН как ассоциированное заболевание	19	22,6
ОНМК в анамнезе	15	17,9
Острый инфаркт миокарда в анамнезе	6	7,1
Примечание - СД – сахарный диабет; НТУ – нарушение толерантности к углеводам; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН- хроническая сердечная недостаточность; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.		

По данным СМАД средние значения систолического и диастолического АД (САД/ДАД) в исходе наблюдения составили $160,9 \pm 19,4 / 92,0 \pm 16,1$ мм рт. ст., что и определило показания для вмешательства. Не включались пациенты с симптоматическим характером АГ, атеросклерозом ствола почечной артерии на большом его протяжении, множественными почечными артериями при малом их диаметре, терминальными стадиями почечной недостаточности, анамнестическими указаниями на анафилактические реакции на рентген-контрастные препараты, тяжелой сопутствующей патологией. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 19.

Стационарное обследование через 6 месяцев прошли 77 человек. Пятеро пациентов не вышли на контакт/отказались от госпитализации и дальнейшего наблюдения, 1 пациент погиб по причине, не связанной с основным заболеванием, 1 пациент не прибыл на госпитализацию по причине отдаленности проживания.

Через 12 мес. на обследование прибыли 69 человек. Из 15 не обследованных 2 умерли (1 из них от причин, не связанных с АГ, 2-й после ОНМК), 13 пациентов не вышли на контакт/отказались от дальнейшего наблюдения.

Количество принимаемых на протяжении всего срока наблюдения препаратов значительно не изменилось и составило через 6 месяцев $3,95 \pm 1,05$ ($p=0,72$) и через 12 мес. $3,97 \pm 0,96$ ($p=0,57$). Повышение доли пациентов, принимающих спиронолактон, через 1 год наблюдения связано с тем, что 15 человек, не прибывших для обследования, не принимали спиронолактон в исходе. Таким образом, через 1 год доля пациентов, его принимающих, возросла относительно обследованных 69 пациентов. Структура антигипертензивной терапии в динамике наблюдения представлена в таблице 20.

Для решения второй задачи было выполнено исследование, которое явилось частью более крупного исследовательского проекта – рандомизированного, двойного-слепого исследования эффективности дистальной РДН для лечения резистентной АГ в сравнении с традиционным вмешательством в общем стволе почечной артерии (ClinicalTrials.gov NCT02667912) в полном соответствии с принципами, изложенными в Хельсинской Декларации Всемирной медицинской ассоциации, соответствующими международными и национальными стандартами проведения клинических исследований. Проведение исследования было одобрено Комитетом по Биомедицинской этике НИИ кардиологии г. Томска. Протокол исследования был опубликован ранее. Исходную популяцию составили пациенты, направляемые в НИИ кардиологии г. Томска в связи с неэффективностью амбулаторного лечения. После расширенного клинико-инструментального обследования пациенты, соответствующие критериям истинно-

резистентной АГ и давшие письменное информированное согласие, включались в исследование.

Таблица 20 – Структура антигипертензивной терапии в динамике наблюдения пациентов

Показатель	Исход %	6 месяцев %, p ₁	12 месяцев %, p ₂
Бета-блокаторы	69	73,1, p=0,572	73,5, P=0,545
Диуретики	100	100	100
иАПФ	64	64,1, P=0,981	63,2, P=0,893
АКК	72,6	69,2, P=0,635	69,1, P=0,636
АРА	34,5	34,6, P=0,990	35,3, P=0,921
Альфа-адреноблокаторы	13,1	8,9, P=0,404	8,8, P=0,406
Центрального действия	25	23,1, P=0,775	14,7, P=0,117
Антагонисты альдостерона	20,5	25,6, P=0,161	30,8, P=0,078
Примечание - Иапф- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АКК- антагонисты кальциевых каналов; АРА- антагонисты рецепторов ангиотензина II; p ₁ - сравнительный анализ показателей через 6 месяцев с исходными значениями; p ₂ - сравнительный анализ показателей через 12 мес. с исходными значениями.			

Критерии включения:

- мужчины и женщины 18-80 лет;
- АД \geq 160/100 мм рт.ст. при терапии в течение не менее 3 мес. \geq 3 антигипертензивными препаратами с включением диуретика;
- письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- симптоматическая АГ;
- суточное систолическое АД < 135 мм рт. ст.;
- патология почечных артерий, технически несовместимая с выполнением РДН;
- тяжелая сопутствующая патология, сопряженная с высоким риском осложнений вмешательства;
- расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (MDRD)<30 мл/мин/м².

Дизайн исследования:

Отбор пациентов для исследования осуществлялся как путем проведения консультативного приема, так и при анализе данных обследования пациентов,

находящихся на плановой госпитализации в стационаре. Для подтверждения истинно резистентного характера АГ и исключения вторичных форм все пациенты подвергались полному клинико-инструментальному обследованию в условиях ОАГ «НИИ Кардиологии». После определения соответствия критериям включения в исследование пациентам было предложено проведение РДН, которая выполнялась только после подписания ими информированного согласия на участие в исследовании (рисунок 24).

После ангиографической оценки анатомических критериев исключения (отсутствие патологии почечных артерий) пациентов непосредственно в рентген-операционной рандомизировали в соотношении 1:1 на 2 группы: I группа традиционной РДН в стволе почечных артерий; II – дистальной РДН в сегментарных ветвях почечных артерий в соответствии с простой нестратифицированной, рандомизационной последовательностью, полученной с помощью компьютерной генерации случайных чисел.

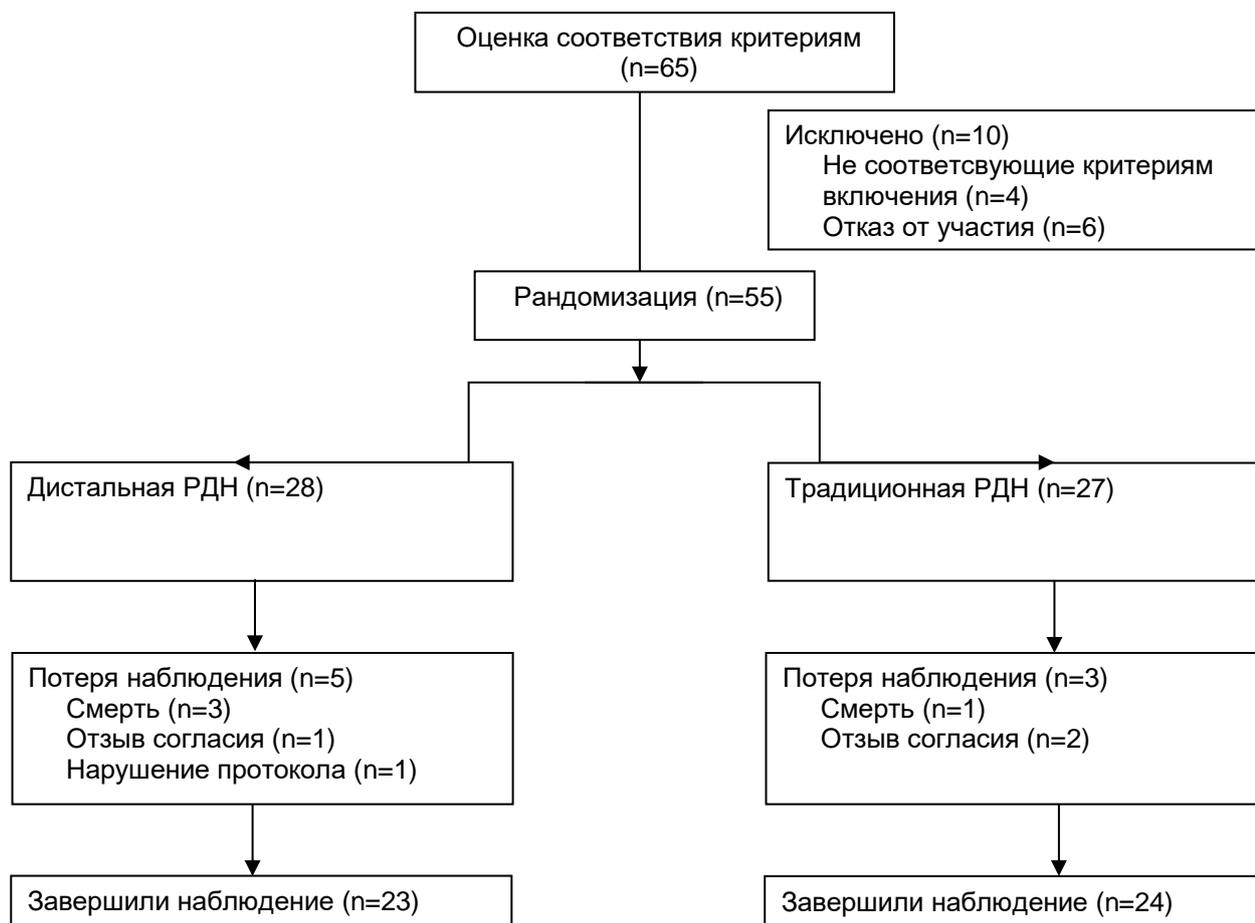


Рисунок 24 – Дизайн исследования.

Всего были включены 55 чел. Клиническая характеристика групп пациентов представлена в таблице 21.

Двадцати шести пациентам – 10-ти из группы традиционной и 16-ти из группы дистальной РДН, в дополнение к основному протоколу исследования, была выполнена МРТ сердца с отсроченным контрастированием исходно и через 12 мес. после РДН. Сравнительная клиническая характеристика групп больных приведена в таблице 22.

Таблица 21 – Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

	Дистальная РДН	Традиционная РДН
Количество пациентов	28	27
Возраст, годы	56.5±9.4	57.3±9.5
Пол, n (%)	10(36%)	10(37%)
Сахарный диабет	14(50%)	13(48%)
ИБС	12(43%)	12(44%)
Офисное САД, мм рт. ст.	170.8 ±23.0	169.4 ±23.6
Офисное ДАД, мм рт. ст.	93.4 ±17.3	94.2 ±19.6
24-ч. среднее САД, мм рт. ст.	168.0 ±24.1	158.0 ±15.2
24-ч. среднее ДАД, мм рт. ст.	91.6 ±19.1	88.0 ±17.6
ММ ЛЖ, г	260.3 ±68.6	259.8 ±84.5
24-ч. протеинурия, г	0.12 ±0.19	0.16 ±0.30
Креатини сыворотки, мкмоль/л	79.3 ±24.0	89.4 ±20.7
СКФ, мл/мин/м ²	83.8 ±23.4	70.6 ±13.1*
Количество антигипертензивных препаратов	4.1 ±1.1	4.3 ±0.9
Использование мочегонного	96.4%	100%

Примечание -* - p<0.05, ИБС – ишемическая болезнь сердца; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка; СКФ- скорость клубочковой фильтрации (по формуле MDRD). Данные представлены в виде Mean±SD или (%).

Двадцать четыре человека завершили исследование в соответствии с протоколом, 2 пациента умерли в течение периода наблюдения: 1 – от причин, не связанных с основным заболеванием, 1 – от острого геморрагического инсульта.

Среднее количество антигипертензивных препаратов, принимаемых при включении в исследование, в сравниваемых группах было сопоставимо – 3,9±0,7 и 3,7±1,0 (p=0,61), диуретики применялись в 100% случаев. К концу периода наблюдения количество принимаемых препаратов в группах не изменилось – 3,9±0,9 (p=0,97) для

традиционной РДН и $3,67 \pm 0,78$ ($p=0,34$) для дистальной РДН. Состав используемых препаратов изменился незначительно в группе дистальной РДН, за исключением альфа-адреноблокаторов (таблица 23) без изменений структуры терапии в группе сравнения.

Таблица 22 – Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Проксимальная РДН n (%), M \pm sd	Дистальная РДН n (%), M \pm sd
Всего больных, n	10	16
Мужчины/женщины	4/6 (40/60)	8/8 (50/50)
Возраст, годы	59,5 \pm 5,7	55,1 \pm 7,8
24-ч. САД/ДАД, мм рт.ст.	157,5 \pm 22,5/90,6 \pm 23,9	167,1 \pm 29,5/93,1 \pm 19,9
СД 2 типа	4 (40)	6 (37,5)
Дислипидемия	10 (100)	15 (93,8)
Курение	3 (30)	6 (37,5)
Стаж АГ, годы	22,7 \pm 9,3	21,9 \pm 11,9
ИМТ, кг/м ²	34,0 \pm 6,1	34,5 \pm 5,4
Количество РЧ-аппликаций	12,7 \pm 1,7	14,0 \pm 1,8
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	70,02 \pm 15,6	82,6 \pm 15,9*
Количество принимаемых препаратов	3,9 \pm 0,7	3,7 \pm 1,0
• Бета-блокаторы, %	90	53,3
• Диуретики, %	100	100
• ИАПФ, %	50	73,3
• АК, %	90	86,7
• АРА, %	40	26,7
• Альфа-адреноблокаторы, %	20	26,7
• Центрального действия, %	30	6,7
Антагонисты альдостерона, %	20	26,7
ММ ЛЖ, г	218,6 \pm 49,5	262,3 \pm 78,9
Объем включения контраста в миокарда, см ³	2,25 \pm 1,66	2,47 \pm 1,31

Примечание - * - $p < 0,05$; СД – сахарный диабет; ИМТ – индекс массы тела; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; АКК – антагонисты кальция; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Таблица 22 - Структура антигипертензивной терапии в динамике наблюдения пациентов группы проксимальной и дистальной РДН

Показатель	Проксимальная РДН		Дистальная РДН	
	до РДН, %	12 мес., %	до РДН, %	12 мес., %
Бета-блокаторы	90	80	53,3	40
Диуретики	100	100	100	100
ИАПФ	50	60	73,3	69,2
АК	90	90	86,7	76,9
АРА	40	40	26,7	30,7
Альфа-адреноблокаторы	20	10	26,7	0*
Центрального действия	30	10	6,7	0
Антагонисты альдостерона	20	30	26,7	30,7

Примечание - * - $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением в данной группе; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; АКК – антагонисты кальция; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Методы исследования. Клинические методы.

1. Сбор жалоб, анамнеза развития заболевания с обязательным уточнением стажа АГ, длительности и объема комбинированной медикаментозной антигипертензивной терапии, приверженности к лечению, семейного анамнеза для выявления наследственной отягощенности по кардиологической патологии, анамнеза жизни с выяснением наличия или отсутствия факторов риска, таких как курение, образ жизни и питания, сопутствующей патологии.

2. Измерение антропометрических показателей, таких как рост, а также ОТ.

Расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле: $ИМТ = m/h^2$, где m – масса тела в килограммах, h – рост в метрах.

Опираясь на расчетные значения ИМТ и существующую классификацию, значения ИМТ, равные 30–34,9 $кг/м^2$, расценивались как ожирение I степени, 35–39,9 $кг/м^2$ – ожирение II степени, $>39,9$ $кг/м^2$ – ожирение III степени.

3. Регистрация «офисного» АД проводилась на плечевой артерии с использованием автоматического стационарного измерителя АД и пульса ТМ-2654 со стандартной манжетой или по методу Короткова с использованием механического тонометра «Healthcare» (CS Medica, Китай по заказу ЗАО «Комплект-Сервис», Россия) с

необходимым типом манжеты. Измерение АД осуществлялось после 10 минутного отдыха в положении сидя с интервалами 2–3 мин между измерениями троекратно после приема утренней дозы антигипертензивных препаратов. Исходное измерение АД производилось поочередно на правой и левой руке. Измерение АД в дальнейшие сроки наблюдения осуществлялось на той руке, на которой в исходе были получены большие значения.

Инструментальные методы исследования

1. Суточное мониторирование АД (СМАД) выполнялось при помощи системы неинвазивного автоматического контроля АД АВРМ-04 на базе отделения АГ (Meditech, Венгрия), в основе работы которого лежит осциллометрический метод измерения АД.

Перед началом исследования пациенты были инструктированы относительно правил поведения, уровня физической нагрузки, ведения дневника на период мониторирования. Прием антигипертензивных препаратов сохранялся в полном объеме на весь период проведения исследования. Во избежание ошибки измерения АД, производился контроль достоверности работы монитора и контроль полноты охвата манжетой плеча пациента, который должен составлять не менее 80% окружности конечности. В соответствии с этим была подобрана манжета среднего или увеличенного размера. Фиксация манжеты производилась на 1–2 см выше локтевого сгиба на выбранном для измерения плече. Период мониторирования составлял 24 часа с делением на активный (дневной) период, в течение которого измерения производились 1 раз в 15 минут, и пассивный (ночной) с измерениями раз в 30 минут согласно образу жизни пациента. Корректировка на ночной период дополнительно производилась по окончании наблюдения, опираясь на дневниковые записи пациента.

Для анализа отбирались те протоколы, в которых завершенными считались не менее 80% измерений. После устранения артефактов, обработки данных, в анализе учитывались следующие показатели:

- средние значения САД, ДАД, пульсового АД (ПАД) и ЧСС, как за весь период мониторирования, так и пересчитанный отдельно на дневной и ночной период;
- индекс времени или нагрузка давлением для 24-часового, дневного и ночного периода, определяемый как процент времени, в течение которого значения АД превышали пороговые. Для активного периода времени эти значения равны 140/90 мм рт. ст., а для пассивного (ночного) 120/80 мм рт. ст. Для здорового человека определена норма индекса времени <15%, а значения индекса времени >30% расцениваются, как несомненно высокие;

- вариабельность САД, ДАД, ПАД и пульса за соответствующий период измерений, определяется как стандартное отклонение от среднего значения. Превышение значений для САД в дневное и ночное время более 15 мм рт. ст., а для ДАД в дневное 14 мм рт. ст. и ночное 12 мм рт. ст. расценивается как высокая вариабельность.

- суточный индекс (СИ) – показатель, отражающий степень снижения ночного АД относительно дневного. Для здорового человека эта процентная норма снижения АД в ночное время для САД и ДАД взята за величину 10-20%. Вместе с тем, существуют и типы нарушения ночного снижения АД (таблица 24).

Таблица 24 – Типы нарушений суточного ритма

Тип кривой АД	Характер ночного снижения АД	Суточный индекс, %
«dipper»	Нормальное	10–20
«non-dipper»	Недостаточное	0–10
«over-dipper»	Чрезмерное	>20
«night-peaker»	Ночная гипертензия	<0

2. Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) выполнялась на базе отделения функциональной диагностики (рук. отделения д.м.н., проф. Соколов А.А.) на аппарате EnVisor C HD фирмы Philips (США) в М, В и доплер-режимах. Исследование проводилось в соответствии со стандартным протоколом с использованием парастернального и апикального доступов с измерением толщины стенок ЛЖ (задняя стенка ЛЖ (ЗСЛЖ), МЖП) и размеров полостей предсердий и желудочков с определением их конечных систолических и диастолических объемов (КСО, КДО), подсчетом массы миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ) и индекса ММ ЛЖ (ИММ ЛЖ), изучением показателей диастолической функции ЛЖ (пик. Е, пик. А, Е/А), клапанного аппарата, локальной и глобальной сократительной функции миокарда, выходных трактов желудочков.

Показатели ММ и ИММ ЛЖ являются расчетными и определялись с использованием следующих формул:

Формула, предложенная Devereux и Reichek в 1977 году:

$ММ\ ЛЖ = 1,04 * [(ЗСЛЖ + МЖП + КДР)^3 - (КДР^3)] - 13,6$, где

МЖП – толщина межжелудочковой перегородки;

ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка;

КДР – конечный диастолический размер;

ИММ ЛЖ= ММ ЛЖ / S тела м², где S тела м² – площадь поверхности тела человека.

ГЛЖ документировалась при ЭхоКГ значениях ИММ ЛЖ у женщин > 95 г/м², а у мужчин >115 г/м², что соответствует рекомендациям Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) от 2013 года [49].

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по данным импульсно-волнового доплеровского исследования трансмитрального потока. Спектр трансмитрального кровотока получали из апикальной четырехкамерной позиции, стробируемый объем располагался на уровне кончиков створок митрального клапана, угол между направлением потока и ультразвукового луча не превышал 30 градусов. Определяли пиковые скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего диастолического наполнения (E, см/с) и во время систолы предсердий (A, см/с), определяли их соотношение (E/A). Время изоволюмического расслабления (ВИР) ЛЖ рассчитывали в апикальной 5-камерной позиции. Дополнительно использовали показатели e' и E/e', где e' – скорость движения боковых отделов фиброзного кольца митрального клапана в фазу ранней диастолы, рассчитываемая в режиме импульсно-волнового тканевого доплеровского исследования [50].

Типы ремоделирования ЛЖ определяли после расчета индекса относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ:

$$\text{ОТС ЛЖ} = (\text{ТМЖП} + \text{ТЗС ЛЖ}) / \text{КДР ЛЖ},$$

где ТМЖП - толщина межжелудочковой перегородки, ТЗС ЛЖ - толщина задней стенки ЛЖ, КДР – конечный диастолический размер ЛЖ.

Миокардиальный стресс (МС) ЛЖ, рассчитывали по формулам:

$$\text{МС}_{\text{сист.}} = \text{САД} \times \text{КСР ЛЖ} / 4 \times \text{ТЗС ЛЖ}_{\text{сист}} \times (1 + \text{ТЗС ЛЖ}_{\text{сист}} / \text{КСР ЛЖ}), \text{ дин/см}^2,$$

$$\text{МС}_{\text{диаст.}} = \text{ДАД} \times \text{КДР ЛЖ} / 4 \times \text{ТЗС ЛЖ}_{\text{диаст}} \times (1 + \text{ТЗС ЛЖ}_{\text{диаст}} / \text{КДР ЛЖ}), \text{ дин/см}^2,$$

где сист. – систолический, диаст. – диастолический, САД – систолическое АД, КСР – конечный систолический размер ЛЖ, ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, ДАД – диастолическое АД.

3. Доплер УЗИ почечных артерий выполнялось также на базе отделения функциональной диагностики на всех стационарных этапах обследования и дополнительно через неделю после РДН для исключения ранних послеоперационных осложнений. Для исследования использовался аппарат EnVisor C HD фирмы Philips (США). Акцент

уделялся выявлению анатомических особенностей и патологических изменений для исключения вторичных причин АГ и противопоказаний для РДН.

4. МРТ сердца с контрастированием. Исследование выполнялось в отделении рентгеновских и томографических методов диагностики (рук. отделения РИТМД д.м.н., проф. Усов В.Ю.) на высокопольном томографе Toshiba Vantage Titan 1,5T MRI System (Япония). Пациент размещался на диагностическом столе МР-томографа, следуя конструктивным требованиям конкретной МР-томографической установки. Последовательно производилось исследование в T1-, T2-взвешенных режимах, а также кино-МРТ, контрастированная МРТ в T1- взвешенном спин-эхо режиме. T1-взвешенный режим осуществлялся с синхронизацией по ЭКГ на конец диастолы, в результате чего были получены томографические срезы толщиной по 7–8 мм по длинной и короткой осям левого желудочка. Необходимыми параметрами для исследования в T1-взвешенном режиме явились: TR= 420-570 мс, TE = 20 мс, толщина среза 7–8 мм, проведение записи в матрицу 256×192 вокселей с размером вокселя 0,2×0,2×2 мм, время инверсии в режиме обратного восстановления (TI) в пределах 240–320 мс. Через 8–15 минут после болюсного внутривенного введения контрастного препарата-парамагнетика (омнискан 0,5 ммоль/мл) в дозировке 2 мл/10 кг массы тела производилось повторное выполнение магнитно-резонансного исследования в T1-взвешенном режиме с синхронизацией по ЭКГ на конец диастолы, с получением томографических срезов толщиной по 7–8 мм по длинной и короткой осям левого желудочка с использованием вышеописанных параметров исследования. При детальном визуальном анализе изображений, полученных до и после введения МР-контрастного средства, внимание уделялось изучению структурного и функционального состояния миокарда с использованием следующих параметров:

– ММ ЛЖ по формуле R.V. Devereux и N. Reichek:

$$\text{ММ ЛЖ} = 1,04 \times ([\text{КДР} + \text{ТЗС ЛЖ} + \text{ТМЖП}]^3 - [\text{КДР}]^3) - 13,6,$$

где ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; КДР – конечно-диастолический размер; ТЗСЛЖ – толщина ЗСЛЖ; ТМЖП – толщина МЖП;

– общий объем включения контрастного препарата в миокард;

5. Исключение коронарного атеросклероза выполнено с использованием инвазивной коронароангиографии по стандартной методике на установке Axiom Artis Interventional Lab фирмы Siemens (отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения) или неинвазивной мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий с использованием гибридного однофотонного эмиссионного и рентгеновского компьютерного томографа Discovery NM/CT570C (GE Healthcare, USA).

Методика проведения ренальной денервации:

РДН выполняли в условиях рентген-операционной феморальным доступом после обработки кожных покровов и местной инфильтрационной анестезии 0,5% раствором новокаина с предварительной ангиографией почечных артерий для исключения анатомических особенностей и патологии, служащих критериями исключения из исследования. Использовалась зарегистрированная в РФ система РДН: катетеры Symplicity Flex с диаметром концевой электрода 4F с генератором Symplicity TM G2 с продолжительностью воздействия 2 мин, мощностью – 8 Вт в автоматическом режиме контроля температуры концевой электрода (целевая температура 70°C). Процедура завершалась проведением контрольной ангиографии почечных артерий для исключения ранних послеоперационных осложнений и последующим наложением давящей повязки на место пункции бедренной артерии. За период наблюдения не было зарегистрировано осложнений, связанных с процедурой РДН.

Статистический анализ.

Статистическая обработка полученных результатов производилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA ver. 10.0 for Windows. Для сравнительного анализа непрерывных переменных использовался Т-критерий Стьюдента. При анализе переменных, принимающих дискретные значения, использовался критерий χ^2 . Различия величин оценивались как значимые при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm sd$, где M – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение. Соответствие выборочного распределения нормальному закону проверялось при помощи теста Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса.

Используемое оборудование:

1. РЧ генератор
 - АТАКР II (Medtronic, США) абляционные электроды, длинные интродьюсеры
 - Ansel Flexor 6F 55 см (RDC, MP) (Cook Medical, США)
2. Абляционные электроды 80 см и 110 см 5F MarinR (Medtronic, США).
3. Ренальный абляционный электрод Symplicity Flex с концевым электродом диаметром 4F (1.33 мм) и длиной 1,5 мм.
4. Ангиограф Simends Axion Artis
5. Аппараты суточного мониторинга АД
 - Амбулаторная система суточного мониторинга АД в стандартной комплектации

6. Аппараты для ультразвукового исследования сердца и сосудов экспертного класса HDI 5000 SonoCT, En Visor C HD (Philips-ATL), Vivid 7 (General Electric).

7. Системы рентгенологической и радионуклидной диагностики

• 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.

8. МР томография органов-мишеней

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

9. Анализаторы биохимические: иммуноферментный фотометрический «Sunrise», (Tecan, США), (R&D Systems kits, Англия).

Результаты. Задача №1. Определить динамику ГЛЖ и повреждения миокарда после РДН у пациентов с резистентной АГ.

В динамике наблюдения документировано статистически значимое снижение как САД, так и ДАД с достижением целевого «офисного» АД у 43,4% больных. Средняя динамика значений «офисного» АД относительно исхода составила к 6 месяцам $-27,5(-74,0;12,0)$ / $-14,2(-39,4;10,3)$ мм рт. ст. ($p<0,001$) и к году наблюдения $-31,6(-78,7;8,3)$ / $-15,5(-43,3;10,2)$ мм рт. ст. ($p<0,001$) (рисунок 25). «Офисная» ЧСС снизилась значимо через 6 месяцев после лечения ($71,1\pm 9,9$ и $66,9\pm 9,9$ уд. в мин, $p=0,005$) с утратой статистически значимого уровня различий к окончанию наблюдения ($71,1\pm 9,9$ и $68,3\pm 10,1$ уд. в мин, $p=0,176$).

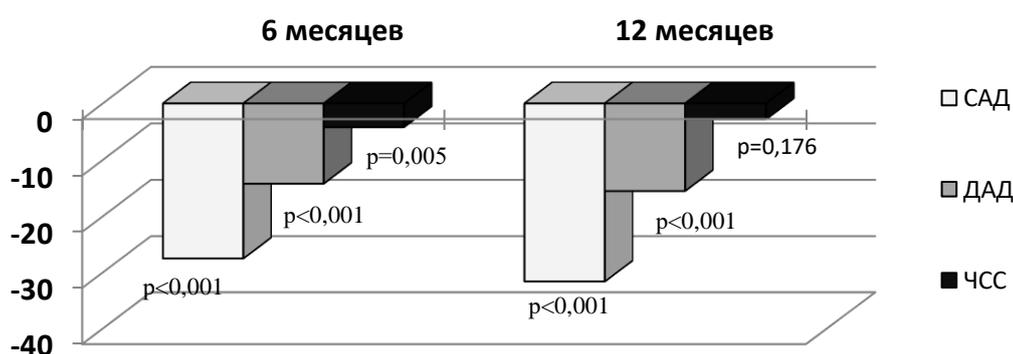


Рисунок 25 – Динамика «офисного» САД, ДАД и ЧСС за период наблюдения после ренальной денервации

По данным СМАД при исходном уровне среднесуточного АД $160,9\pm 19,4/92,0\pm 16,1$ мм рт. ст. динамика через 6 мес. составила $-13,0(-45,2;17,6)$ / $-6(-27,8;8,9)$ мм рт. ст.

($p < 0,001$) и через 12 мес. $-14,3(-52;25) / -7,3(-26;15,0)$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) (рисунок 26). Снижение ЧСС в сравнении с исходными значениями было статистически значимым на всех сроках наблюдения: через 6 месяцев $68,1 \pm 10,2$ и $66,3 \pm 10,0$ уд. в мин ($p = 0,028$) и через 12 мес. $68,1 \pm 10,2$ и $64,8 \pm 8,9$ уд. в мин ($p = 0,004$).

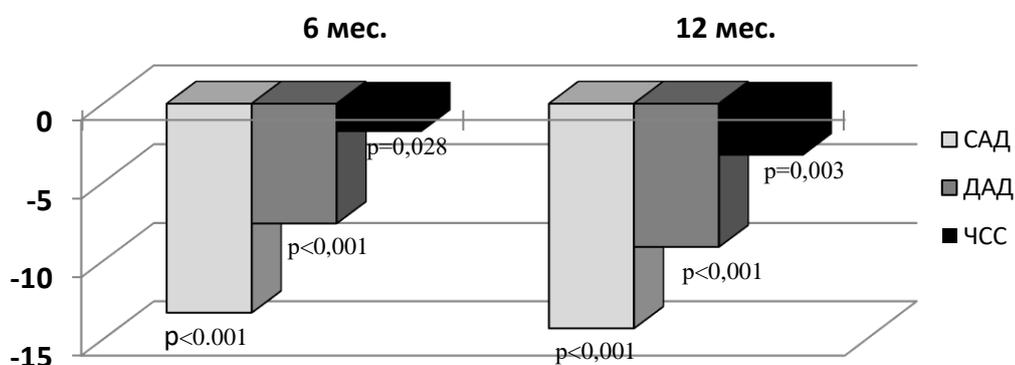


Рисунок 26 – Динамика суточного САД, ДАД и ЧСС за период наблюдения после РДН

По результатам ЭхоКГ признаки ГЛЖ до проведения РДН выявлены у 84,5%, из них 33 мужчины ($158,3 \pm 36,1$ г/м²) и 38 женщин ($124,2 \pm 24,6$ г/м²). У пациентов с исходной ГЛЖ ($n = 71$) через 1 год после РДН регистрируется статистически значимый регресс МЖП ($14,6 \pm 2,7$ мм и $14,2 \pm 2,1$ мм, $p = 0,049$), ИММ ЛЖ ($138,2 \pm 34,7$ г/м² и $130,6 \pm 29,4$ г/м², $p = 0,020$) и ММ ЛЖ ($284,9 \pm 90,0$ г и $265,3 \pm 67,2$ г, $p = 0,015$) (таблица 25) (рисунок 27-29).

Таблица 25 – Показатели ЭхоКГ у пациентов с АГ, резистентной к медикаментозной терапии, на этапах наблюдения

Показатель	Исход (M±SD)	6 месяцев n=76 M±SD, p ₁	12 месяцев n=68 M±SD, p ₂
ЛП, мм	42,1±4,7	42,3±5,7, P=0,639	43,1±4,7, P=0,007
КДР, мм	48,0±4,3	47,4±3,9, P=0,265	47,4±4,7, P=0,263
КСР, мм	30,4±3,6	30,3±3,2, P=0,780	29,9±3,4, P=0,198
ФВ, %	66,4±4,9	66,9±5,9, P=0,393	67,4±6,0, P=0,191
МЖП, мм	14,5±2,7	14,3±2,4, P=0,301	14,1±2,0, P=0,167
ЗСЛЖ, мм	13,3±2,2	13,1±2,1, P=0,522	13,2±2,0, P=0,770
ММ ЛЖ, г	277,0±87,3	266,9±75,1, P=0,387	262,3±65,6, P=0,091
ИММ ЛЖ, г/м ²	133,2±35,7	130,2±34,5, P=0,679	128,4±28,4, P=0,209

Примечание - ЛП – левое предсердие; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; ФВ – фракция выброса; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы

миокарда левого желудочка; p_1 - сравнительный анализ показателей через 6 месяцев с исходными значениями; p_2 - сравнительный анализ показателей через 12 месяцев с исходными значениями.

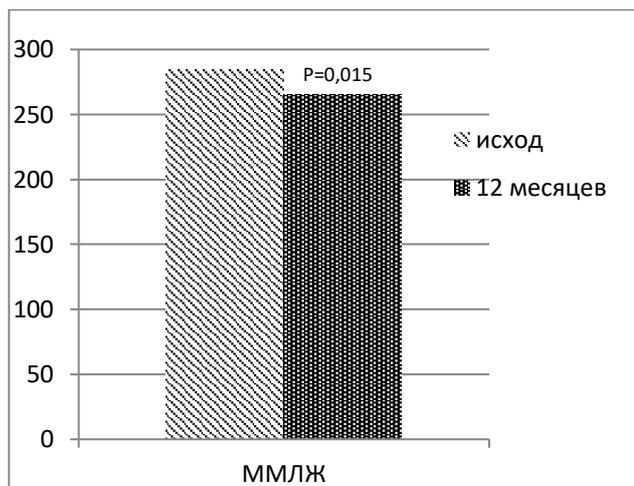


Рисунок 27 – Динамика ММ ЛЖ в группе с исходной ГЛЖ

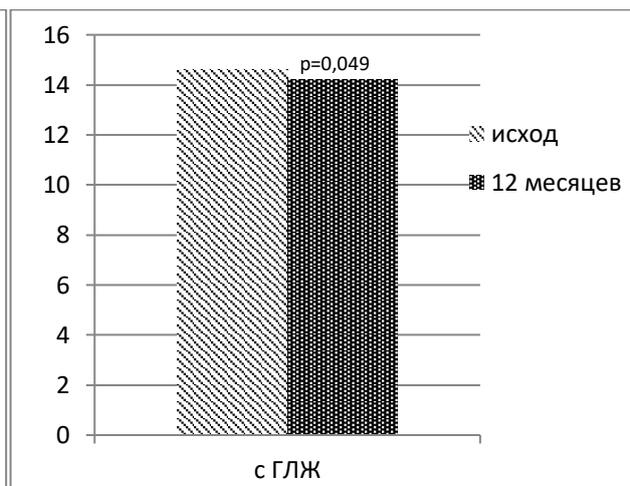


Рисунок 28 – Динамика МЖП в группе с исходной ГЛЖ

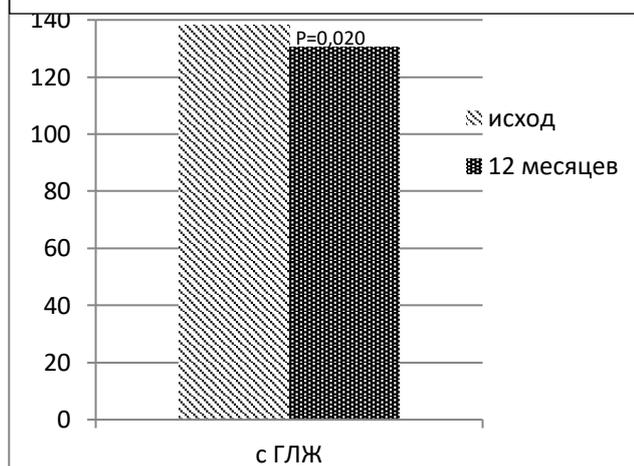


Рисунок 29 – Динамика ИММ ЛЖ в группе с исходной ГЛЖ

МРТ сердца с контрастным усилением была выполнена 35 пациентам. Предварительно пациентам было проведено исключение коронарного атеросклероза методом мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий (МСКТ) или инвазивной коронароангиографии (КАГ). У пациентов отсутствовала клиника ишемической болезни сердца (ИБС), не было анамнестических указаний на перенесенный инфаркт или воспалительные заболевания миокарда. Накопление контрастного препарата в миокарде ЛЖ было отмечено у 100% обследованных в исходе наблюдения, при этом накопление охватывало не более 1/3 его толщины. Через 6 месяцев после РДН документировано статистически значимое снижение объема включения контрастного препарата в миокард, и данный показатель продолжал прогрессивно уменьшаться вплоть

до окончания наблюдения. Значимый регресс ГЛЖ удалось документировать через 1 год после лечения (таблица 26).

Важно, что регресс ММ ЛЖ по данным МРТ не был статистически связан с исходными значениями «офисного» САД ($p=0,94$) и ДАД ($p=0,84$), суточного САД ($p=0,78$) и ДАД ($p=0,68$), их динамикой к окончанию наблюдения ($p=0,46$ для оф. САД, $p=0,60$ для оф. ДАД; $p=0,65$ для суточного САД, $p=0,64$ для суточного ДАД). Аналогичные результаты получены при использовании в анализе значений ММ ЛЖ по данным ЭхоКГ: с исходными значениями «офисного» САД ($p=0,82$) и ДАД ($p=0,74$), суточного САД ($p=0,89$) и ДАД ($p=0,19$), их динамикой на этапах наблюдения ($p=0,98$ для оф. САД, $p=0,62$ для оф. ДАД; $p=0,49$ для суточного САД, $p=0,41$ для суточного ДАД).

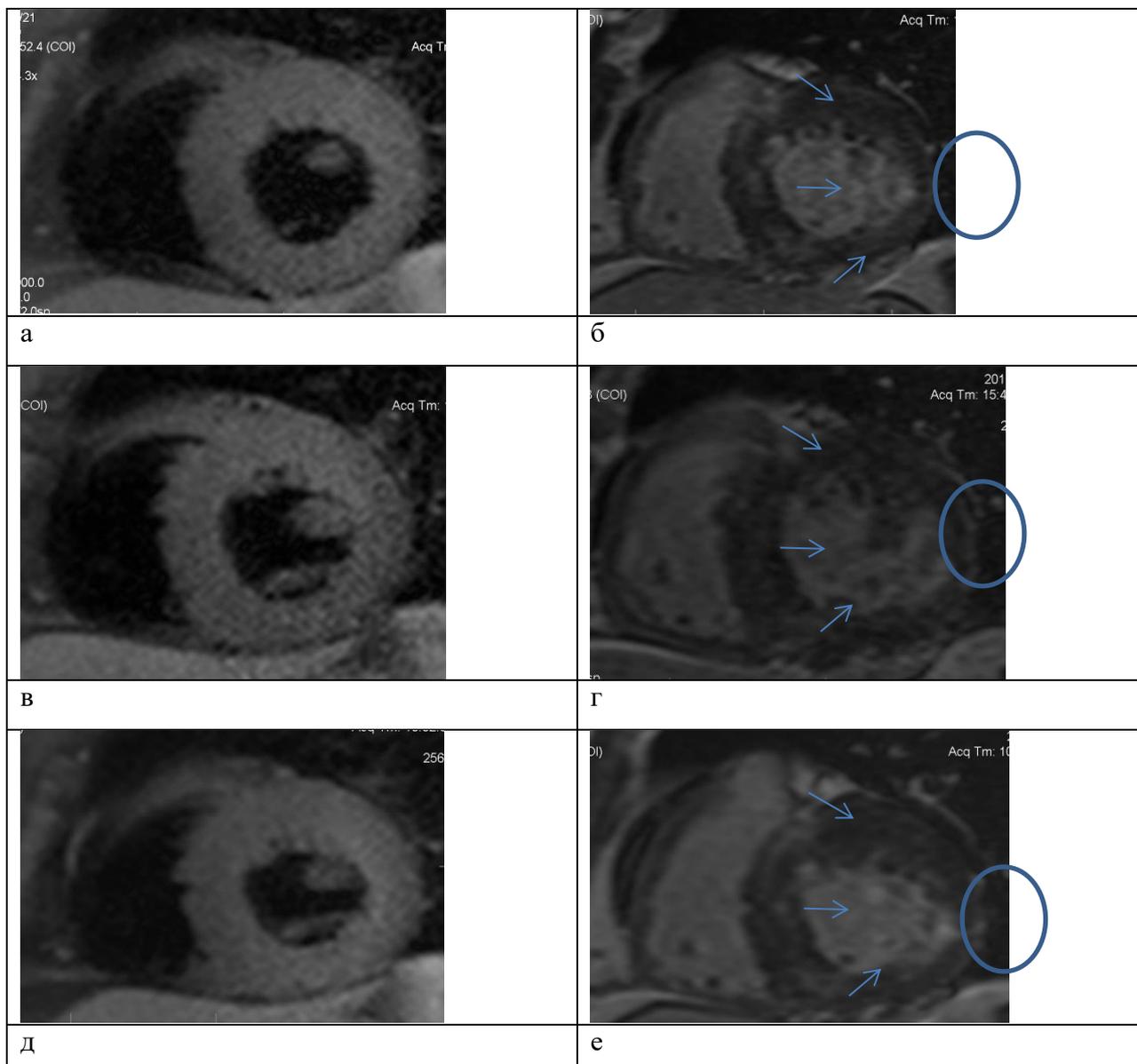
Таблица 26 – Показатели МРТ сердца с контрастированием у пациентов с АГ, резистентной к медикаментозной терапии, на этапах наблюдения

Показатель	Исход n=35 Me [LQ;UQ]	6 месяцев n=33 Me [LQ;UQ]; p ₁	12 месяцев n=25 Me [LQ;UQ], p ₂
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
ММ ЛЖ, г	224,8 [177,2; 300]	219,3; [182,0-290,0], p=0,164	183,7; [157,7-241,3], p=0,008
Примечание - ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; p ₁ - сравнительный анализ показателей через 6 месяцев с исходными значениями; p ₂ - сравнительный анализ показателей через 12 месяцев с исходными значениями			

Дополнительно анализ был проведен в группах нереспондеров и респондеров. Через 6 мес. их количество составило 23,4% (n=18) и 76,6% (n=59) соответственно, а через 12 мес. 23,2% (n=16) и 76,8% (n=53). Клинически группы были сопоставимы по возрасту (55,2±9,9 и 55,0±9,1 лет, $p=0,92$), исходному уровню суточного АД (156,1±13,1/89,6±15,4 и 162,5±21,3/93,3±16,5 мм рт. ст., $p>0,24$), объему антигипертензивной терапии (3,7±0,9 и 3,9±1,0 мм, $p=0,43$), ММ ЛЖ по ЭхоКГ (269,1±82,8 и 279,1±88,6 г, $p=0,68$) и МРТ (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 см³ [1,22;3,52]; $P=0,89$).

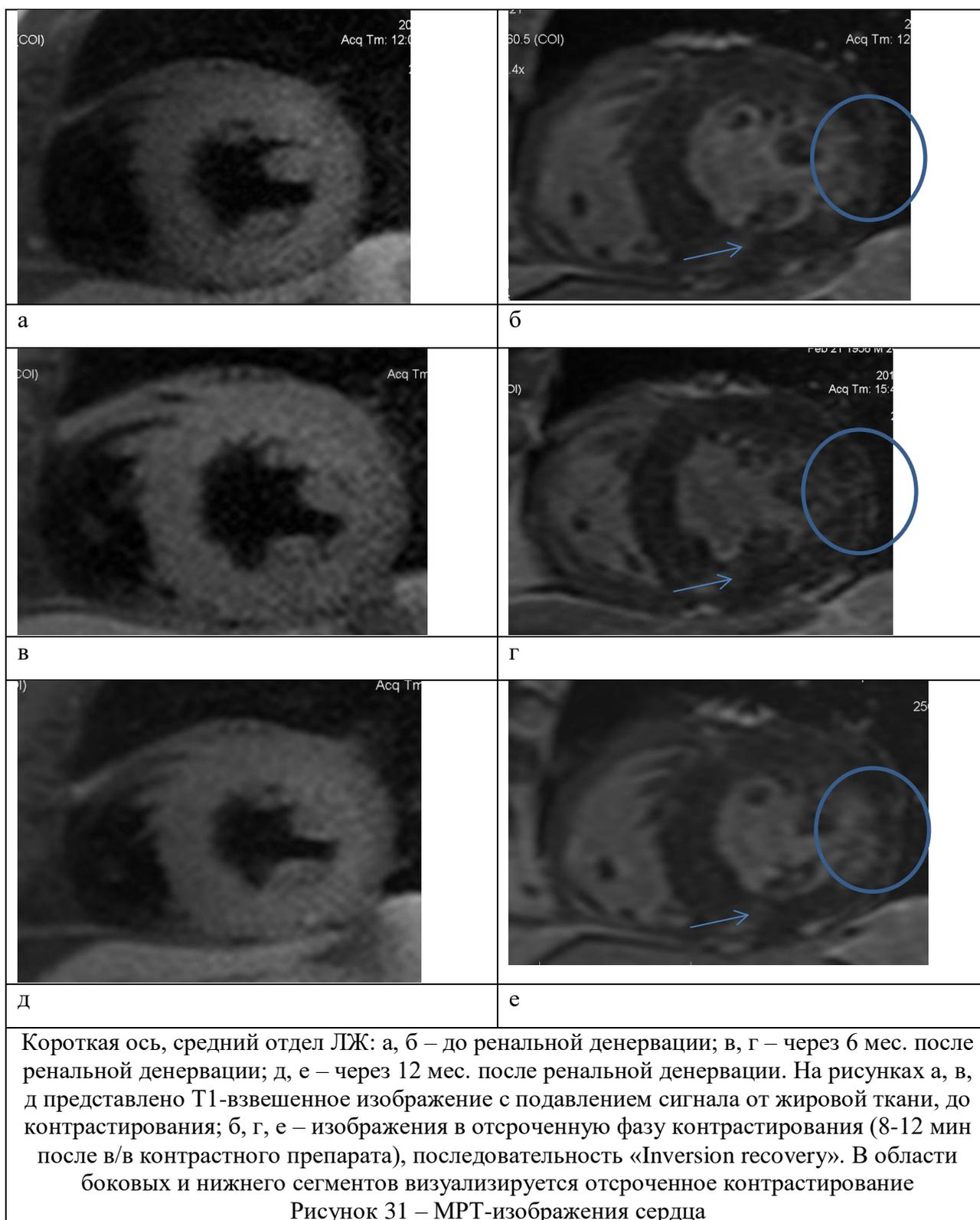
В группе респондеров через 12 мес. после проведения РДН отмечался отчетливый регресс ГЛЖ, который проявился в сокращении толщины МЖП (14,6±2,7 мм и 14,1±2,3 мм, $p=0,053$), а также регрессе ИММ ЛЖ (139,0±38,8 г/м² и 128,5±32,0 г/м², $p=0,007$) и

ММ ЛЖ ($287,0 \pm 93,8$ г и $261,4 \pm 72,1$ г, $p=0,011$). В группе нереспондеров динамики изучаемых показателей достичь не удалось: через 12 мес. наблюдения толщина МЖП ($14,4 \pm 2,6$ мм и $14,3 \pm 1,4$ мм, $p=0,837$), ЗСЛЖ ($13,2 \pm 2,8$ мм и $13,3 \pm 1,6$ мм, $p=0,735$) и ММ ЛЖ ($269,1 \pm 82,8$ г и $268,8 \pm 56,3$ г, $p=0,979$) значительно не изменились.



Короткая ось, базальный отдел ЛЖ: а, б – до ренальной денервации; в, г – через 6 мес. после ренальной денервации; д, е – через 12 мес. после ренальной денервации. На рисунках а, в, д представлено T1-взвешенное изображение с подавлением сигнала от жировой ткани, до контрастирования; б, г, е – изображения в отсроченную фазу контрастирования (8-12 мин после в/в контрастного препарата), последовательность «Inversion recovery». В области боковых, перегородочных и нижнего сегментов визуализируется отсроченное контрастирование.

Рисунок 30 – МРТ-изображения сердца



По данным МРТ сердца с контрастированием, в группе респондеров через 6 месяцев статически значимо снижаются и ММ ЛЖ, и объем включения контрастного препарата, с прогрессивным нарастанием эффекта до 1 года после РДН. Примеры МР - изображений на этапах наблюдения представлены на рисунках 30 и 31. Вместе с тем, у нереспондеров также отмечен значимый регресс ГЛЖ через 6 месяцев. К году

наблюдения, несмотря на продолжающееся снижение ММ ЛЖ, при сравнении с исходными данными статистической значимости выявить не удалось (таблица 27) (рисунок 32, 33).

Таблица 27 – Динамика показателей МРТ сердца с контрастированием у нереспондеров и респондеров после ренальной денервации

	Показатель	Исход (Me LQ;UQ)	6 месяцев (Me [LQ;UQ]), p ₁	1 год (Me [LQ;UQ]), p ₂
Нереспон- деры	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
	ММ ЛЖ, 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
Респон- деры	Vвкл., 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
	ММ ЛЖ, г	201,9 [174,3;295,2]	201,7 [176,8;296] p=0,038	174,8 [145,7;228,0] p=0,034

Примечание. Vвкл. – объем включения парамагнетика; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; p₁ - сравнительный анализ показателей через 6 месяцев с исходными значениями; p₂ - сравнительный анализ показателей через 12 месяцев с исходными значениями

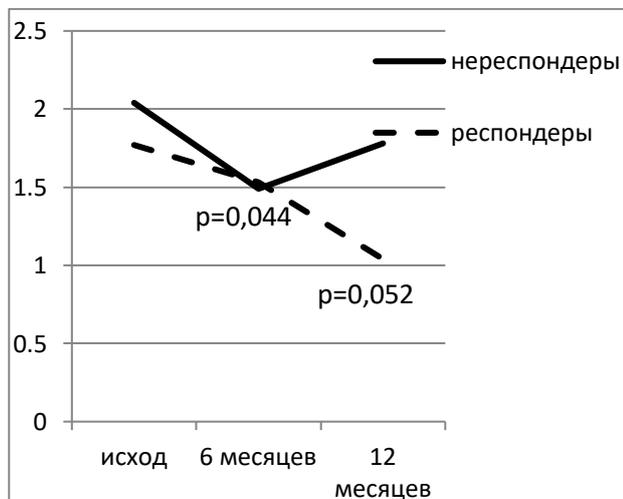


Рисунок 32 – Динамика объема включения парамагнетика после ренальной денервации у нереспондеров и респондеров

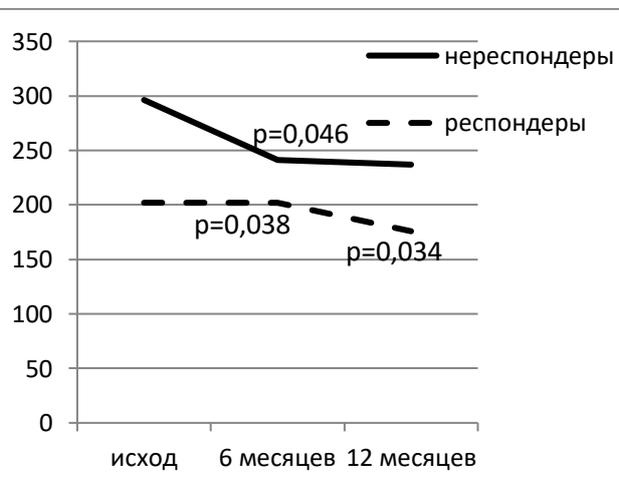


Рисунок 33 – Динамика ММЛЖ после ренальной денервации по данным МРТ сердца у нереспондеров и респондеров

В группе респондеров установлена связь динамики «офисного» САД через 12 мес. после РДН и регресса объема повреждения миокарда в одноименные сроки ($r=-0,52$, $p=0,034$).

При комплексном анализе суммарных значений, определяющих состояние диастолической функции (таблица 28) и стадию ее нарушений было выявлено, что исходно у половины пациентов (53%) имелись признаки ДД ЛЖ: Septal $e' < 8$ ($5,4 \pm 1,6$), Lateral $e' < 10$ ($7,3 \pm 2,0$), левое предсердие ≥ 34 мл/м² ($39,7 \pm 6,2$) ЛЖ. Через 6 и 12 мес. после РДН их число практически не изменялось: 60% и 53% $\chi^2=1,35$ $p=0,246$; $\chi^2=0,25$ $p=0,617$ соответственно. Анализируя пациентов по отдельным параметрам, характеризующим диастолическую функцию ЛЖ, следует отметить тенденцию к сокращению объемов левого предсердия, достигающего статистической значимости в течение 12 мес. после процедуры. Была выявлена тенденция к снижению максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения ЛЖ - E при незначимом изменении максимальной скорости трансмитрального потока во время предсердной систолы -A и соотношении E/A, которое находилось в диапазоне нормальных значений весь период наблюдения. Средние значения эхокардиографических параметров диастолической функции ЛЖ в наблюдаемой группе пациентов исходно соответствовали нормальным: ВИР (норма >105 с) – время изоволюметрического расслабления, DT - время замедления трансмитрального потока во время раннего диастолического наполнения ЛЖ (>200 мс), Aduration – продолжительность трансмитрального потока во время предсердной систолы, расчетные показатели septal E/e' и lateral E/e' - отношения скорости раннего диастолического направления трансмитрального потока к ранней диастолической скорости септальной и латеральной створок фиброзного кольца митрального клапана (норма $<0,15$). Средние значения скорости движения створок фиброзного кольца в раннюю диастолу исходно были: septal $e' < 8$ (сниженные), lateral $e' < 10$ (сниженные) и продолжали снижаться, достигая статистической значимости через 2 года наблюдения, что в целом по группе нельзя охарактеризовать как положительный эффект лечения, так как это составляющие компоненты, которые характеризуют ранние признаки формирования диастолической дисфункции, которая сохранялась и после процедуры.

Таблица 28 – Параметры диастолической функции сердца исходно и после радиочастотной денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Параметры	Исходно для группы 6 мес.	Исходно для группы 12 мес.	Исходно для группы 24 мес.	Через 6 месяцев		Через 12 месяцев		Через 24 месяца	
	M±SD	M±SD	M±SD	M±SD	P6/Z	M±SD	P12/Z	M±SD	P24/Z
Лев. предсердие, мл	74,75±17,25	78,26±21,91	73,08±19,45	74,78±16,17	0,990	70,84±16,78	0,05 / 1,96	67,50±14,96	0,127
E, см/с	63,66±19,91	61,21±17,72	62,33±17,98	65,56±18,40	0,505	60,95±19,72	0,951	52,66±15,59	0,056 / 1,92
A, см/с	75,81±14,33	76,05±11,73	79,67±26,38	73,44±14,21	0,282	70,95±14,49	0,077	75,51±24,72	0,232
E/A	0,85±0,24	0,81±0,22	0,82±0,28	0,92±0,29	0,136	0,87±0,25	0,339	0,71±0,15	0,191
ВИР, с	108,09±15,78	111,21±17,34	108,08±15,00	108,16±16,88	0,982	110,53±21,29	0,873	108,83±11,26	0,828
DT, мс	216,32±30,42	222,63±35,27	216,18±22,21	213,58±31,08	0,537	211,63±40,33	0,265	219,36±32,81	0,777
A duration, мс	149,75±18,13	151,53±12,25	150,00±21,12	155,66±18,06	0,152	152,95±11,68	0,677	150,00±5,69	1,000
E valsalve, см/с	52,29±14,55	46,33±8,40	53,33±5,13	54,94±13,51	0,183	54,00±8,53	0,015 / 2,43	40,20±5,89	0,090
A valsalve, см/с	67,41±15,42	67,33±15,31	50,67±8,39	66,53±18,50	0,801	70,33±14,71	0,297	65,90±15,36	0,083
septal e'	6,14±2,31	6,87±2,93	6,82±2,55	6,45±2,78	0,572	5,60±1,93	0,101	4,71±0,89	0,009 / 2,62

Продолжение таблицы 28

septal a	9,29±2,76	9,93±3,30	10,40±3,11	9,52±2,54	0,810	8,73±2,31	0,277	8,23±1,95	0,060 / 1,88
lateral e'	8,05±2,11	8,51±2,18	8,66±2,57	8,39±2,85	0,440	7,42±2,56	0,097	6,40±1,95	0,034 / 2,12
lateral a	10,84±2,68	11,69±3,15	11,97±3,14	10,54±2,47	0,541	9,93±2,76	0,033 / 2,12	10,32±1,78	0,050/ 1,96
septal E/e`	11,36±4,14	10,23±4,71	10,51±5,48	11,17±3,74	0,771	11,43±3,27	0,344	11,51±3,81	0,361
lateral E/e`	8,32±2,87	7,50±2,37	7,70±2,76	8,53±3,16	0,681	8,72±2,88	0,136	9,00±4,02	0,207

Примечания - p - уровень значимости различий, при неправильном распределении значений, использовался критерий Wilcoxon, через / указано значение Z.

ВИР - время изоволюметрического расслабления; E - максимальная скорость кровотока во время раннего диастолического наполнения ЛЖ; A - максимальная скорость трансмитрального потока во время предсердной систолы; DT- время замедления трансмитрального потока во время раннего диастолического наполнения ЛЖ; Aduration – продолжительность трансмитрального потока во время предсердной систолы; E-valsalve - максимальная скорость кровотока во время раннего диастолического наполнения ЛЖ пробы Вальсальва; A-valsalve - максимальная скорость трансмитрального потока во время предсердной систолы пробы Вальсальва; septal e' и lateral e' – скорость движения септальной и латеральной створок фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу; septal a' и lateral a' – скорость движения септальной и латеральной створок фиброзного кольца митрального клапана в позднюю диастолу, septal E/e` и lateral E/e`- отношения максимальной скорости раннего диастолического наполнения трансмитрального потока к ранней диастолической скорости септальной и латеральной створок фиброзного кольца митрального клапана.

Безусловно, наблюдение за показателями объема ЛП при данном типе вмешательства перспективно и высока вероятность достижения убедительной статистической значимости положительного эффекта процедуры при увеличении числа наблюдений. Это предположение соответствует данным исследований появившихся в последнее время. В частности, в марте 2016 года были опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования - фармакотерапия и РД у 25 пациентов с ХСН и сохраненной ФВ. Исследование было проведено в Миннесоте (США), для РД использовался катетер Symplicity. В исследовании продемонстрировано статистически значимое снижение объема ЛП, изменение показателей E / e ' было у 31% против 13%, $p = 0,04$ [51]. Был проведен комплексный анализ параметров диастолической функции ЛЖ у всех пациентов с РАГ, включенных в исследование, определено относительное процентное распределение пациентов по типу нарушения диастолической дисфункции исходно и после РД (рисунок 34). Следует отметить, что в данном исследовании не было пациентов с нарушением диастолической функции 3-го типа.

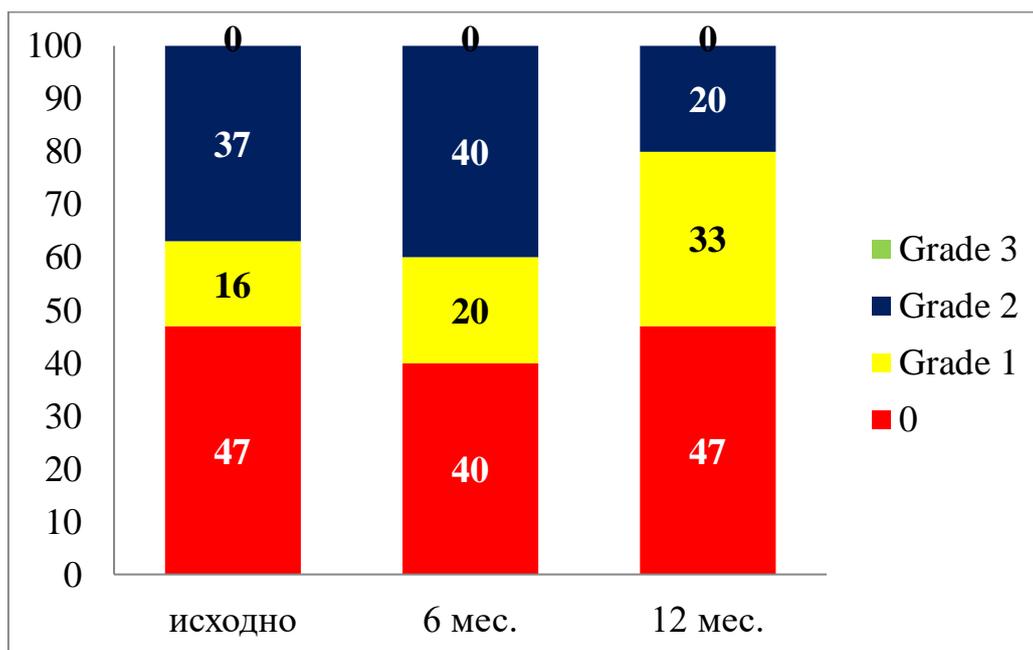


Рисунок 34 – Относительное распределение пациентов в зависимости от типа нарушения диастолической дисфункции ЛЖ исходно и через 6 и 12 мес. после радиочастотной денервации почечных артерий

Через 6 мес. после процедуры РДН не отмечалось статистически значимой динамики перераспределения пациентов по степени нарушения диастолической функции ЛЖ. Количество пациентов с нормальной функцией уменьшилось не значимо McNemar $\chi^2=1,35$, $p=0,246$, количество пациентов с 1-м типом дисфункции ЛЖ увеличилось значимо ($\chi^2=38,16$, $p=0,000$) и со 2-м - на 3% ($\chi^2=4,99$, $p=0,026$). Через 12 мес. произошла трансформация частоты встречаемости вариантов диастолической функции ЛЖ с достижением статистически значимых различий - почти в 2 раза уменьшилось число пациентов со 2 типом дисфункции ЛЖ ($\chi^2=19,0$, $p=0,000$) за счет увеличения числа пациентов с 1 типом ($\chi^2=24,3$, $p=0,000$). Число пациентов с нормальной функцией ЛЖ не изменилось. Полученные в исследовании данные можно рассматривать, как положительный кардиопротективный эффект РДН, так как влияние других факторов было исключено, в том числе влияние консервативной терапии. Поскольку работы, посвященные комплексной оценке диастолической дисфункции ЛЖ и изучению изменения стадийности процесса после процедуры РД, не проводились, полученные нами результаты являются новыми и приоритетными. В то же время наши данные согласуются с другими исследованиями, в которых было выявлено улучшение диастолической функции по ее отдельным параметрам [52].

Таблица 29 – Частота встречаемости типов геометрии левого желудочка у пациентов с резистентной артериальной гипертензией исходно и после радиочастотной денервации почечных артерий

Типы геометрии левого желудочка	До процедуры	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 24 месяца
Нормальный ЛЖ, %	12	6	6	6
χ^2/p		61,9/0,000	61,9/0,000	61,9/0,000
Концентрическая ГЛЖ, %.	56	51	42	41
χ^2/p		0,3/0,558	3,9/0,033	4,5/0,024
Эксцентрическая ГЛЖ, %	0	0	0	0
Концентрическое ремоделирование, %	32	43	52	53
χ^2/p		6,5/0,011	8,2/0,003	9,0/0,002

Примечание - χ^2 – McNemar хи-квадрат, p - уровень значимости различий.

Следующим фрагментом нашего исследования кардиопротективных эффектов РДН был анализ изменения геометрии ЛЖ. Была выявлена статистически значимая положительная динамика в виде снижения числа пациентов с концентрической ГЛЖ, самым неблагоприятным в плане прогноза типом изменения геометрии ЛЖ. Данный тип ГЛЖ трансформировался в более благоприятную форму концентрического ремоделирования с уменьшением ИММ ЛЖ, что видно по изменению относительных величин распределения по данным таблицы сопряженности (Таблица 29).

Выше описанные кардиопротективные эффекты процедуры могут быть объяснены высоко статистически значимым снижением величины как диастолического, так и систолического миокардиального стресса ЛЖ через 6 (n=47), 12 (n=40), 24 (n=16) мес. после РДН.

В настоящее время большинство исследований подтверждают кардиопротективный эффект РДН - снижение ММ ЛЖ и нормализацию параметров функции сердца. Данные были получены как в эксперименте, так и в клинических исследованиях уже через 6 месяцев после процедуры РДН. В опубликованных работах было показано снижение ММ ЛЖ после процедуры РДН при отсутствии эффекта в контрольной группе, продолжающей терапию, что свидетельствует о дополнительной самостоятельной эффективности процедуры. Несмотря на оптимистичные результаты исследований, представленных к данному моменту, положительного влияния РДН на структурно функциональные нарушения сердца, мы знаем, что абсолютная нормализация этих нарушений, особенно у пациентов с тяжелыми формами гипертонии, никогда не происходит в 100% случаев. Так как любой метод лечения не является универсальным в сложном патофизиологическом механизме формирования самой ГБ и этапно-развивающихся поражений органов-мишеней, как мы наблюдали и в нашем исследовании. В связи с этим, для оценки социально-экономической значимости нового метода лечения и его внедрения в практику, актуальной проблемой является поиск предикторов эффективности РДН с последующим формированием алгоритма оправданного отбора потенциальных респондеров перед процедурой.

Задача №2. Изучить кардиопротективные возможности нового анатомически оптимизированного метода дистальной РДН в сравнении с традиционной методикой аблации у пациентов с резистентной АГ.

Группы пациентов, прошедших лечение дистальной (n=16) и традиционной РДН (n=10) были сопоставимы по основным клиническим показателям, за исключением СКФ. При этом значения клиренса креатинина в обеих группах были в пределах нормы.

Антигипертензивные эффекты традиционной и дистальной РДН через 12 мес. наблюдения были статистически значимы в обеих группах и существенно не различались (рисунок 35): средне-суточное АД статистически значимо снизилось после дистальной РДН со $167,2 \pm 28,5 / 93,2 \pm 19,3$ до $147,0 \pm 13,7 / 81,5 \pm 9,3$; мм рт.ст. ($p < 0,05$ для САД и ДАД), после стандартного способа вмешательства со $157,5 \pm 22,5 / 90,6 \pm 23,9$ до $139,9 \pm 17,7 / 80,0 \pm 16,7$ мм рт.ст. ($p < 0,05$ для САД и ДАД).

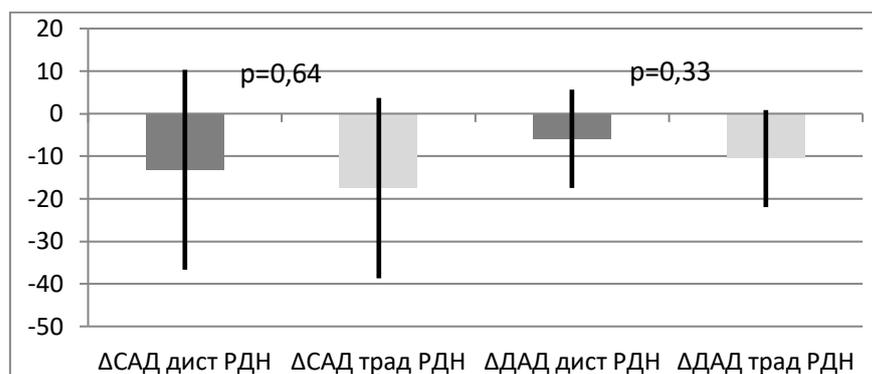


Рисунок 35 – Динамика САД при использовании дистальной и традиционной РДН через 12 месяцев

В обеих группах наблюдалась выраженная тенденция к регрессу ГЛЖ по данным МРТ: после дистальной РДН ММ ЛЖ снизилась с $252,6 \pm 85,2$ до $221,0 \pm 60,3$ г ($p = 0,096$), положительная динамика ММ ЛЖ ($\Delta > 0$) через 12 мес. выявлена у 64,2% больных; после традиционной РДН – с $214,3 \pm 54,1$ до $186,4 \pm 48,1$ г ($p = 0,071$), положительная динамика документирована у 60%.

По результатам МРТ сердца с отсроченным контрастированием миокардиальное повреждение, не связанное с коронарным атеросклерозом, выявлено у 100% больных обеих групп, однако в отличие от АД и ММ ЛЖ статистически значимо снижалось через 12 мес. только после дистальной РДН с $2,33 \pm 1,33$ до $1,35 \pm 0,67$ см³ ($p = 0,02$), в то время как в группе стандартного вмешательства в общем стволе почечной артерии статистически значимых различий между исходными значениями до вмешательства и значениями через 12 мес. наблюдения не было выявлено – $1,76 \pm 0,98$ и $1,26 \pm 0,97$ см³, соответственно ($p = 0,48$).

Значительных изменений функции почек за период наблюдения по данным расчетной СКФ (рСКФ) по формуле MDRD не отмечено ни в одной из групп: после дистальной РДН рСКФ снизилась с $82,6 \pm 15,9$ до $76,4 \pm 12,5$ мл/мин/м² ($p = 0,103$); после традиционной – с $70,02 \pm 15,6$ до $69,8 \pm 17,1$ мл/мин/1,73м² ($p = 0,94$). Максимальные и минимальные скоростные показатели кровотока в стволе почечных артерий, а также

сегментарных ветвях по данным ультразвуковой Доплер-флоуметрии остались на прежнем уровне после применения традиционной и дистальной РДН (таблица 30 и 31).

Таблица 28 – Показатели кровотока в почечных артериях по данным Доплер-флоуметрии в группе дистальной РДН

Показатель	до РДН, М±sd	через 12 мес., М±sd	p
Ствол правой почечной артерии:	93,6±20,3	92,2±23,3	0,82
-V _{max} , см/сек	26,3±7,9	27,6±6,2	0,49
-V _{min} см/сек			
Сегментарные ветви правой почечной артерии:	45,2±9,3	48,5±13,8	0,13
-V _{max} см/сек	14,9±3,3	17,4±5,5	0,13
-V _{min} см/сек			
Ствол левой почечной артерии:	88,5±22,0	86,4±15,3	0,74
-V _{max} , см/сек	24,7±5,7	26,1±5,0	0,49
-V _{min} см/сек			
Сегментарные ветви левой почечной артерии:	43,9±9,7	46,3±11,8	0,52
-V _{max} см/сек	15,5±3,7	16,4±4,4	0,36
-V _{min} см/сек			

Примечание - V_{max} – максимальная скорость кровотока; V_{min} – минимальная скорость кровотока.

Таблица 31 – Показатели кровотока в почечных артериях по данным Доплер-флоуметрии в группе традиционной РДН

Показатель	до РДН, М±sd	через 12 мес., М±sd	p
Ствол правой почечной артерии:	81,1±30,5	87,7±28,8	0,25
-V _{max} , см/сек	26,2±5,3	27,8±9,4	0,55
-V _{min} см/сек			
Сегментарные ветви правой почечной артерии:			
-V _{max} см/сек	44,6±11,9	48,1±7,6	0,46
-V _{min} см/сек	16,3±3,6	18,3±5,0	0,36
Ствол левой почечной артерии:	77,0±25,0	88,7±27,3	0,14
-V _{max} , см/сек	24,5±7,1	29,0±10,3	0,18
-V _{min} см/сек			
Сегментарные ветви левой почечной артерии:			
-V _{max} см/сек	42,3±10,4	47,0±9,4	0,19
-V _{min} см/сек	15,3±3,0	17,0±3,7	0,28

Примечание - V_{max} – максимальная скорость кровотока; V_{min} – минимальная скорость кровотока.

Задача №3. Определить связь вариабельности АД с динамикой кардиальных изменений после ренальной денервации у пациентов с резистентной АГ.

По результатам СМАД общая выборка обследованных 84 пациентов была поделена на 2 группы: 1 группа – пациенты с нормальной вариабельностью систолического АД (САД) (менее 15 мм рт. ст., n=28), равной 12,8±1,7 мм рт. ст., 2 группа - пациенты с повышенной вариабельностью САД (более 15 мм рт. ст., 19,8±3,2 мм рт. ст) в количестве 56 человек. Количество пациентов с повышенной вариабельностью АД, преобладающее в исходе наблюдения (66%), значительно снизилось уже через 6 (61%) и 12 мес. после ренальной денервации (48%). Сравнительная характеристика сравниваемых групп по исходным данным представлена в таблице 32.

При сопоставимых исходных значениях АД, ЧСС и выраженности кардиальных изменений антигипертензивный эффект был значимым в обеих группах (p<0,01) и сопоставимым при межгрупповом анализе через 6 (10,6(-12 – 59)/7,5(-5 – 38) и 14,8(-25,8 – 67)/7,6(-11,1 – 37)мм рт. ст., p>0,05) и 12 месяцев (9,8(-35 – 40)/6,6(-18 – 22) и 16,8(-31 – 66)/9,5(-15 – 33,4) мм рт. ст., p>0,05).

Таблица 32 – Сравнительная характеристика групп пациентов с нормальной и повышенной вариабельностью АД в исходе наблюдения

Показатель	Нормальная вариабельность (n=28) M±Sd,	Повышенная вариабельность (n=56) M±Sd,	p
Возраст, лет	57,3±8,9	53,8±9,0	0,09
СМАД			
• САД/ДАД, мм рт. ст.	159,1±21,8/90,8±16,6 65,4±8,8	161,8±18,1/92,5±15,9 69,4±10,7	0,65 0,09
• ЧСС, уд. в мин.			
ЭхоКГ			
• ММЛЖ, г	268,9±56,9	296,6±96,6	0,45
• ЗСЛЖ, мм	12,6±1,6	13,6±2,4	0,04
• МЖП, мм	14,1±2,3	14,7±2,9	0,30
Антигипертензивная терапия, групп препаратов	3,7±0,8	4,0±1,1	0,10
Показатель	1 группа (n=13) Me [LQ;UQ],	2 группа (n=22) Me [LQ;UQ],	p
МРТ			
• Объем включения контраста, см ³	2,41 [1,47;3,52]	1,91 [1,14;2,76]	0,34
• ММЛЖ, г	287,0 [197,3;297,5]	218,9 [176,3;327,9]	0,83
Примечание - СМАД – суточное мониторирование артериального давления; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; МРТ – магнитно-резонансная томография.			

По результатам ЭхоКГ признаки ГЛЖ до проведения РДН выявлены у 84,5%, из них 22 пациента (78,6%) группы нормальной вариабельности ($136,9 \pm 32,6$ г/м²) и 47 (83,9%) группы повышенной вариабельности АД ($143,2 \pm 35,3$ г/м²).

Анализ исходных ЭхоКГ данных документировал значительно большую толщину ЗСЛЖ у пациентов с повышенной вариабельностью ($12,6 \pm 1,6$ мм и $13,6 \pm 2,4$ мм, $p=0,041$). Несмотря на это, через 6 месяцев отмечен больший регресс ГЛЖ, статистически значимый

для МЖП (-0,3(-3,0 – 1,5) и 0,4(-2,5 – 5) мм, $p>0,038$), ЗСЛЖ (-0,4(-2,5 – 1,5) и 0,4(-2 – 6,1) мм, $p=0,014$), ММЛЖ (-13,4(-84 – 60) и 11,3(-88 – 96) г, $p=0,037$) и ИММЛЖ (-7,5(-43,5 – 28,9) и 4,8(-46,9 – 78,4) г/м², $p=0,028$) с сохранением значимого уровня различий через 12 месяцев для регресса толщины ЗСЛЖ (-0,5(-2,5 – 2) и 0,2(-3 – 4,6) мм, $p=0,049$).

У пациентов с повышенной вариабельностью АД по данным внутригруппового анализа снижение ММ ЛЖ отмечается на всех сроках наблюдения, отмечена тенденция к снижению ИММ ЛЖ через год после РДН (таблица 33).

При исходно нормальной вариабельности АД у пациентов к окончанию наблюдения отсутствовала динамика изучаемых ЭхоКГ показателей (таблица 34).

Таблица 33 – Сравнительный анализ показателей ЭхоКГ у пациентов с высокой вариабельностью в динамике наблюдения при исключении пациентов без исходной ГЛЖ

Показатель	Исход $M\pm SD$, (n=47)	6 месяцев ($M\pm SD$, p), (n=40)	12 месяцев ($M\pm SD$, p) (n=39)
ИММЛЖ, г/м ²	143,2±35,3	136,0±35,8, $p=0,069$	132,5±31,1, $p=0,055$
ММЛЖ, г	296,6±96,6	276,0±80,1, $p=0,036$	268,1±71,4, $p=0,029$
Примечание - ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка			

Таблица 34 – Сравнительный анализ показателей ЭхоКГ у пациентов с нормальной вариабельностью в динамике наблюдения при исключении пациентов без исходной ГЛЖ

Показатель	Исход $M\pm SD$, (n=22)	6 мес. ($M\pm SD$, p); n=21	12 мес. ($M\pm SD$, p); n=19
ИММЛЖ, г/м ²	131,3±23,3	139,5±30,9, $p=0,048$	129,5±25,1, $p=0,256$
ММЛЖ, г	268,9±56,9	285,4±65,2, $p=0,064$	262,5±59,5, $p=0,522$
ЗСЛЖ, мм	12,8±1,7	13,2±1,6, $p=0,028$	13,0±1,6, $p=0,057$
Примечание - ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка.			

По результатам МРТ сердца с контрастированием, несмотря на отсутствие межгрупповых различий, лучший и статистически достоверный регресс патологических изменений отмечен при исходном повышении вариабельности АД: через год после РДН общий объем накопленного контраста и ММЛЖ статистически значимо регрессировали (таблица 35). В группе сравнения положительная динамика не коснулась ни одного из изучаемых показателей, значения которых остались сопоставимы с исходными на всех сроках обследования (таблица 36).

Таблица 35 – Динамика показателей МРТ сердца с контрастированием у пациентов с повышенной вариабельностью

Показатель	Исход (Ме [LQ;UQ]) (n=22)	6 мес. (Ме [LQ;UQ], p) (n=21)	1 год (Ме [LQ;UQ], p) (n=16)
Ввкл., 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 - Ввкл. – объем включения парамагнетика в миокард; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка.			

Таблица 36 – Динамика показателей МРТ сердца с контрастированием у пациентов с нормальной вариабельностью АД

Показатель	Исход (Ме [LQ;UQ]) (n=13)	6 мес. (Ме [LQ;UQ], p) (n=12)	1 год (Ме [LQ;UQ], p) (n=9)
Ввкл., 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 - Ввкл. – объем включения парамагнетика в миокард; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка.			

Обсуждение. Результаты выполненного исследования позволяют документировать эффективность РДН не только в отношении АД у 76,8% больных, но и в отношении регресса ГЛЖ у 54,4% больных через год после вмешательства [53].

Важным и ранее неизученным представляется выявленный нами факт регресса ГЛЖ у нереспондеров. Известно, что среди механизмов формирования ГЛЖ, одну из ведущих ролей играет активация симпатической нервной системы (СНС), что опосредовано действием катехоламинов, как одних из основных гуморальных факторов роста кардиомиоцитов [54].

Последние исследования с использованием МРТ сердца способствовали получению дополнительных данных о связи уровня симпатической мышечной активности сердца с уровнем ИММ ЛЖ у пациентов с эссенциальной АГ, что имело статистическую значимость даже в условиях отсутствия ГЛЖ [55]. Не меньшее значение в развитии АГ и органном поражении имеют механизмы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [56], инсулин и инсулиноподобный фактор роста, а также компоненты иммуновоспалительной системы.

Безусловно, АД является одним из ведущих механизмов, влияющих на ремоделирование сердца у больных с АГ. Вместе с тем, при широко развитой фармакологической отрасли и изученных кардиальных эффектах и возможностях различных групп антигипертензивных препаратов, даже при достижении целевых значений АД не во всех случаях удается достичь регресса ремоделирования ЛЖ. При существующей тесной корреляции уровня АД, ИММ ЛЖ и активности СНС, кардиальные эффекты в ответ на снижение АД на фоне терапии являются разнонаправленными. Регресса ГЛЖ на фоне антигипертензивной монотерапии небивололом, амлодипином и метопрололом при нормализации АД удавалось достичь лишь в 41,7-51,5% случаев [57]. Из этого следует, что снижение АД является не единственным механизмом, регулирующим процессы ремоделирования ЛЖ.

Полагаясь на доказанную роль вовлечения целого ряда механизмов в развитие ГЛЖ, отсутствие снижения АД в ответ на проведенное вмешательство не может быть единственным фактором, определяющим регресс кардиальных изменений после ренальной денервации. Наряду с лучшим регрессом ГЛЖ и объема повреждения миокарда после ренальной денервации у пациентов с повышенной вариабельностью АД [36], результаты ранних исследований с использованием иммуногистохимического анализа у спонтанно-гипертензивных крыс показали, что в механизмах регрессии ГЛЖ после РДН задействованы не только симпатoadреналовая система и уровень АД. Значения имеют и уровень экспрессии миокардиальных фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкин-6 (ИЛ-6), TLR-4 (ТОЛЛ-подобный рецептор 4). Данный факт был подтвержден при сравнительном динамическом наблюдении спонтанно-гипертензивных крыс с крысами группы контроля и SHAM – группы. Уровень иммуновоспалительных цитокинов в группе спонтанно-гипертензивных крыс был достоверно больше, чем в группе контроля и, наряду с регрессом ГЛЖ, значительно снизился после ренальной денервации по сравнению с крысами SHAM - группы. Авторами исследования было предположено, что регресс ГЛЖ обусловлен не только снижением симпатикотонии под влиянием РДН и антигипертензивным ответом, но и подавлением активности иммуновоспалительных цитокинов [58].

Регресс ГЛЖ являет собой бесспорно положительный эффект РДН, позволяющий значительно снизить риск развития кардиоваскулярных осложнений у данной категории больных. Этому есть гистологические обоснования, полученные в другом экспериментальном исследовании биоматериала гипертензивных крыс. Было отмечено значительно препятствие дальнейшим процессам фиброза и ремоделирования предсердий и желудочков под влиянием ренальной денервации. Более того, на клеточном уровне у

спонтанно-гипертензивных крыс доказано влияние ренальной денервации на улучшение перфузии миокарда, которое опосредуется через блокаду G-протеинсвязывающего рецептора киназы кардиомиоцитов [59].

При АГ включение контраста в миокард на отсроченных МР-изображениях имеет крайне высокую распространенность и при отсутствии статистически значимой зависимости от степени выраженности ГЛЖ большую частоту среди пациентов с высоким индексом ММ ЛЖ [60], а также самостоятельную прогностическую значимость в повышении риска внезапной сердечной смерти и застойной сердечной недостаточности [61]. Патофизиологической основой этого МРТ-феномена является формирование зон повреждения и фиброза, обусловленного активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), компонентов сосудистого фиброза, относительной коронарной недостаточностью в условиях объемной перегрузки и непрерывно растущей миокардиальной массы, приводящей к формированию зон ишемии. В генезе повреждения задействован целый каскад факторов, влияющих на коронарный кровоток в условиях стойкой тяжелой АГ. Учитывая документированную в нашем исследовании проходимость коронарного русла и отсутствие значимой клапанной патологии, в понимании механизмов развития субэндокардиального повреждения следует обратиться к нормальной физиологии. Широко известно, что адекватность коронарного кровотока складывается из нескольких составляющих (помимо проходимости коронарных артерий и функции клапанов), ведущими среди которых являются перфузионное давление и общее сопротивление коронарных артерий, складывающееся преимущественно из сопротивления резистивных коронарных артерий, чем крупных эпикардиальных [62]. Сосуды малого диаметра в данном случае, интрамуральные артерии, артериолы и капилляры, с диаметром просвета менее 500 мкм и составляющие 90-95% от общей длины коронарного русла, вносят ведущий вклад в обеспечение адекватного коронарного кровотока [63] путем регуляции общего коронарного сопротивления [64]. Нарушение диастолической функции ЛЖ влечет за собой повышение конечно-диастолического давления с увеличенной преднагрузкой и повышение внутримyoкардиального напряжения, что определяет уровень перфузионного давления. Учитывая большую уязвимость субэндокардиальной микроциркуляторной сети, возникновение нарушений коронарного кровотока и зон повреждения в условиях неуклонно растущей ММ ЛЖ неизбежно [65]. Неоспоримое значение в каскаде кардиального повреждения играет и снижение способности коронарных артерий к вазодилатации под влиянием нейрогуморальных, эндотелиальных и метаболических факторов. Немаловажную роль играют механизмы тканевой РААС, эндотелин и тромбоксан A₂, определяющие развитие

гипертрофии мышечного слоя артерий, гиалиноза, артериолосклероза, что неуклонно ведет не только к сужению просвета сосудов, но и уменьшению их количества [66, 67]. Данные механизмы лежат в основе высокой частоты встречаемости не только безболевых форм ишемии у пациентов с АГ, но и классического стенокардитического болевого синдрома. Кроме того, у пациентов с АГ и ГЛЖ в противопоставление гипертоникам без ГЛЖ дополнительную опасность представляет повышение нижних границ диапазона перфузионного давления, в пределах которого происходит адекватная ауторегуляция коронарного кровотока [68]. Имеются данные о возможности медикаментозной коррекция этих изменений путем включения в терапию групп препаратов, подавляющих активность РААС. Клиническое значение выявления подобных изменений у пациентов с резистентной АГ кратно выше ввиду крайне высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Неудовлетворительные показатели контроля АД при резистентной АГ свидетельствуют о сохранении гемодинамической нагрузки на миокард и условий для развития его повреждения.

О более высоком уровне симпатической активности у пациентов с резистентной АГ, сопряженной с ГЛЖ, против пациентов той же патологии без ГЛЖ свидетельствуют данные исследования, проведенного в 2015 году [69], что достоверно ассоциировано с поражением органов-мишеней [70]. Значительное преобладание частоты встречаемости и выраженности ГЛЖ и диастолической дисфункции у пациентов с неконтролируемой АГ и повышенной вариабельностью АД против пациентов того же профиля, но с нормальными ее значениями подтверждено результатами бразильского исследования [71] и согласуется с полученными нами результатами в этом аспекте.

Накопленный опыт свидетельствует в пользу значительного снижения симпатической гиперактивации под влиянием РДН, что подтверждается регрессом ЧСС независимо от присутствия в терапии В-адреноблокаторов [72], снижением вариабельности ритма сердца и АД, норэпинефрин спил-овера в крови, нейропептида Y. В нашем исследовании количественно также достигнуто уменьшение пациентов с повышенными значениями вариабельности АД, что в условиях неизменной гипотензивной терапии отражает снижение гиперсимпатикотонии.

Вариабельность АД, отражающая состояние вегетативной нервной системы, тесно связана с риском поражения миокарда, в частности, с дисфункцией левого желудочка и его структурными изменениями [73]. Это объясняет лучший кардиопротективный эффект РДН в нашем исследовании у пациентов с повышенной вариабельностью АД и создает объективные предпосылки для формирования приоритетной группы для его использования.

Метод РДН, претерпевший за последнее десятилетие применения в клинической практике «взлеты» и «падения», продолжает активно изучаться. Перспективы его дальнейшего использования связаны с усовершенствованием самой техники вмешательства. В противоположность имевшимся ранее представлениям о большом скоплении нервных окончаний в проксимальной части артерии [74] активное изучение за последнее 10-летие анатомии почечного сплетения, в т. ч. по данным аутопсии, выявило веерообразную его форму с широким основанием у аорты и вершиной, сходящейся к воротам почки, так, что симпатические нервные волокна максимально концентрируются вокруг дистальной части почечных артерий – ее сегментарных ветвей [75, 76]. Очевидно, что воздействие в проксимальной и средней частях артерии, используемое в ранних исследованиях, не оказывало существенного влияния на почечное сплетение и не могло повлечь за собой адекватный, ожидаемый эффект вмешательства. Исследования, посвященные сравнительному анализу дистальной аблации со стандартной методикой, документировали лучший регресс не только АД [44], но и почечного норэпинефрин спил-овера и плотности аксонов коркового слоя почек свиней [77, 78], что может служить свидетельством полноты деструкции нервных волокон при дистальном воздействии. Все это предполагает также более мощный кардиопротективный эффект дистальной РДН, что и стало гипотезой в настоящем исследовании. При сопоставимой тенденции к регрессу ГЛЖ после обеих методик РДН, сокращение объема повреждения миокарда выявлено только после применения нового анатомически оптимизированного метода дистальной РДН, что представляет несомненный интерес и означает большую кардиопротективную эффективность дистального вмешательства. Этому есть гистологические обоснования, полученные в другом экспериментальном исследовании биоматериала гипертензивных крыс. Было отмечено значительно препятствие дальнейшим процессам фиброза и ремоделирования предсердий и желудочков под влиянием ренальной денервации. Более того, на клеточном уровне у спонтанно-гипертензивных крыс доказано влияние ренальной денервации на улучшение перфузии миокарда, которое опосредуется через блокаду G-протеинсвязывающего рецептора киназы кардиомиоцитов [79].

Интересно, что дополнительный эффект сокращения объема повреждения миокарда по данным МРТ после дистальной РДН наблюдался при сопоставимом снижении АД в группах. Рациональное объяснение этого феномена заключается в том, что РДН оказывает прямое действие на активность РААС и элементы иммуновоспалительной системы, участвующие в ремоделировании миокарда. В частности, блокада эфферентных симпатических рецепторов на поверхности юктагломерулярных (ренин-секретирующих) клеток напрямую снижает секрецию ренина, а, соответственно, продукцию антитензина II

и альдостерона. В определенном смысле, дополнительный кардиопротективный эффект дистальной РДН является «лакмусовой бумажкой» большей полноты повреждающего воздействия на эфферентные симпатические нервные окончания, реализуемый посредством снижения активности системной и тканевой РААС [80], маркеров иммуновоспалительной системы [81].

В отличие от основных результатов, полученных в общем проекте (двойном слепом рандомизированном

исследовании), в представленном исследовании антигипертензивные эффекты дистальной и стандартной РДН были сопоставимы. Это объясняется тем фактом, что проведение МРТ с контрастированием было возможно только у части пациентов, рандомизированных в основном проекте, и эта возможность, и, соответственно, включение пациентов не были случайными. Таким образом, полученная выборка отличается от популяции основного исследования, и не сохраняет полностью свойства исходной рандомизации, что и объясняет полученное расхождение результатов. Данный факт, однако, не снижает значимость полученных результатов в отношении дополнительного кардиопротективного эффекта, а только подтверждает уникальность данного эффекта дистальной РДН.

Выводы. Таким образом, РДН демонстрирует доказанный кардиопротективный эффект, проявляющийся в многогранности эффектов: регрессе ГЛЖ с улучшением ее геометрии и диастолической функции, сокращении объема повреждения миокарда, что представляет большой научно-практический интерес. При детальной групповом анализе, выстроенном на основании особенностей используемой методики новый анатомически оптимизированный метод дистальной РДН у пациентов с резистентной АГ в сравнении с традиционной техникой аблации оказывает дополнительный кардиопротективный эффект – уменьшение объема повреждения миокарда ЛЖ, что создает определенный приоритет в выборе техники РДН для дальнейшего лечения пациентов.

Изучение связи параметров мониторинга АД позволило определить вариабельность АД как фактор лучшей кардиопротективной эффективности РДН, позволяющей достичь достоверно лучшего регресса как ГЛЖ, так и объема миокардиального повреждения.

Суммируя вышесказанное, РДН наряду с основным антигипертензивным эффектом лечения реализует стойкий кардиопротективный эффект, позволяя достичь снижения сердечно-сосудистого риска пациентов с тяжелой АГ и улучшения их дальнейшего прогноза без возникновения процедур-ассоциированных осложнений.

Глава 3 Использование новой ультразвуковой технологии для оценки нарушений цереброваскулярной реактивности и определения их динамики под влиянием медикаментозной терапии и ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертонией

Актуальность. По прогнозам экспертов в ближайшие десятилетия сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) останутся ведущей причиной смертности. Повышенное АД находится в независимой непрерывной связи с частотой сердечно-сосудистых осложнений и смертности [82-84], тогда как адекватный контроль АД в России достигается лишь у 24% пациентов [83]. Растет число пациентов с развитием хронических цереброваскулярных заболеваний [85, 86], что требует детального исследования компенсаторно-приспособительных реакций гемодинамического обеспечения головного мозга (ГМ) – цереброваскулярной реактивности (ЦВР) [87]. В последние годы было продемонстрировано, что в механизмах формирования острой и хронической гипертензивной энцефалопатии существенное значение имеют нарушения реактивности артерий [88-95], в том числе у пациентов с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) [96-98]. В связи с возрастающим потоком информации о связи нарушений ЦВР с исходом заболеваний, развитием осложнений и рецидивов появились работы рекомендуемые учитывать влияние лечения на процессы резерва и ауторегуляции мозгового кровотока (МК), потенциальные возможности восстановления потенциала сосудов и обратного развития процессов мозговой недостаточности [99-101]. Исследования LIFE, MOSES, SCAST, SCOPE [102] и показали преимущественное снижение риска инсульта у сартанов против других групп препаратов. В отдельных немногочисленных исследованиях описаны цереброваскулярные протективные эффекты для блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА)[102,103], однако нет работ, посвященных анализу влияния БРА на комплекс параметров ЦВР, несмотря на актуальность дифференцированного подбора терапии при нарушении ЦВР [104]. Несомненно, что активная антигипертензивная терапия требует тщательного мониторинга адекватности МК. Особое значение эта оценка приобретает при лечении пациентов с резистентной АГ (РАГ) [102, 105, 106]. До настоящего момента остается очень мало научных работ по оценке влияния медикаментозной терапии на цереброваскулярный резерв, а публикаций по влиянию на ЦВР радиочастотной денервации почечных артерий (РД) нет совсем.

ЦВР сосудов ГМ обеспечивает поддержание постоянства МК [88, 90, 107-113]. Оценка ЦВР заключается в определении способности и возможности мозговых сосудов изменять свой диаметр и величину кровотока в ответ на различные стимулы [88, 107, 114,

115]. В последнее время для получения информации о состоянии ЦВР стали применяться транскраниальные доплерографические методы с предъявлением разнообразных нагрузочных тестов [107, 116-119]. Более оправдано использование физиологических раздражителей – двуокси углерода или кислорода [89, 90, 120]. Известные пробы: с задержкой дыхания или с гипервентиляцией используются лишь для качественной оценки ауторегуляции МК, обладают крайне низкой воспроизводимостью и не рекомендованы для научных исследований [121]. Использование приборов «закрытого контура» требует стандартизации с учетом особенностей пациента, концентрации газов, физических характеристик контура и газового состава крови [88, 107]. Ингаляционные тесты с использованием углекислого газа или кислорода в большей степени поддаются стандартизации, обладают высокой специфичностью и воспроизводимостью [122, 123]. Однако до настоящего времени, отсутствовали приборы, позволяющие с высокой точностью предъявлять физиологические нагрузочные тесты; не определены параметры всего комплекса реактивности, характеризующие состояние цереброваскулярного резерва и способность к восстановлению до исходных параметров МК. Нерешенным остается вопрос оценки количественных показателей ЦВР на фоне какого-либо лечения. Нет данных о комплексном состоянии ЦВР у пациентов с АГ и при сочетании АГ с факторами риска ССО, наличии СОАГС и при РАГ; опубликованы единичные работы по оценке вероятности сохранения и восстановления компенсаторного потенциала артерий и потенциальных возможностей обратного развития патологических процессов на фоне современной антигипертензивной терапии и полностью отсутствуют исследования влияния на ЦВР нового метода лечения – РД.

Другое направление исследования кровотока при АГ – изучение нарушений ауторегуляции периферических артерий [124]. Во многих исследованиях было показано, что эндотелий зависимая (ЭЗ) и независимая ЭН вазодилатации (ВД) имеют место при АГ [125-129] и лечебные мероприятия эффективны при эндотелиальной дисфункции (ЭД) [130-131] и снижают риск ССО [132-133].

Еще одним перспективным направлением является изучение органопротективной и репаративной эффективности новых методов лечения, среди которых большой клинический опыт применения имеет метод денервации почек в варианте транскатетерной внутрисосудистой РЧД [134-136]. Новые технологии представляются весьма перспективными, так как позволяют отказаться от препаратов с серьезными побочными эффектами [137-138]. В пионерных исследованиях изучалась эффективность метода и безопасность процедуры с точки зрения техники выполнения процедуры [139]. Данные исследований 2010-2014 годов позволили экспертам различных стран констатировать

факт безопасности метода относительно пери- и интра- процедурных осложнений со стороны ПА [140]. После тщательного исследования результатов SYMPPLICITY HTN-3 был сделан вывод о том, что не все пациенты являются респондерами [141-142], что определило задачи дальнейших исследований – поиск предикторов эффективности процедуры и определение критериев рационального отбора пациентов для РД, с целью повышения эффективности и снижения затрат на лечение. Анализируя данные регистра Global Symplicity Registry, в настоящее время изучают возможные связи результата РД с особенностями техники ее проведения и опытом оператора, с техническими особенностями процедуры, типами устройств для РД. F. Mahfoud в 2014 представляя данные Международного Регистра Symplicity (231 центр из 37 стран, будет включено 5000 пациентов) отметил, что антигипертензивный успех РД связан с высоким исходным офисным САД и мужским полом, была попытка [143] стратификации предикторов ренальной денервации, но прогнозность и практическая значимость шкалы остаются низкими. Таким образом, до настоящего времени, вопрос о предикторах эффективности РД остается открытым и требует дальнейших исследований.

Мало изученными являются постпроцедурные эффекты РД. В немногочисленных экспериментальных, в том числе sham-контролируемых, и клинических исследованиях с небольшим числом моделей имеются весьма разрозненные сведения о кардио- и ангио-протективных эффектах РД. Но имеются данные о том, что денервация почек достоверно снижала АД и уровни ренина и ET-1; улучшает некоторые параметры диастолической функции фиброза миокарда ([144,145], возможно повышение ФВ [146], с подавлением субстратов ремоделирования ЛЖ (BNP, Ang. I, aldosterone, TGF- β expression) с увеличением КДР [147] желудочков. В единичных исследованиях (n=18 [148]; n=66 [149]) было показано, что после РД происходит регрессия гипертрофии ЛЖ, но эти исследования были проведены на небольших выборках, данные оценивались в коротком периоде наблюдений.

Исследований нефропротективного эффекта РД очень мало. Первые экспериментальные исследования [150] влияния РД на функцию почек показали, что при полной денервации почечных артерий вазодилататорный эффект приводит к мгновенным эффектам у крыс в виде повышения натрийуреза, диуреза и увеличения СКФ, кроме того возможны [145] остановка прогрессирования почечной недостаточности. Наши данные [151] впервые в мире демонстрировали значимое снижение резистивного индекса в сегментарных артериях почек после их РЧД. Есть единичные данные о снижении уровня микроальбуминурии, креатинина и протеинурии, в том числе при ХПН после процедуры

[152-153], но они единичны, с малым числом объектов, кроме того, часть из них проведены у пациентов не европеоидной расы.

Исследований протективных эффектов артериальной реактивности и резерва головного мозга РД нет совсем.

Суммируя имеющиеся данные, можно сделать заключение, что многие технические, методические и прикладные аспекты оценки ЦВР и ауторегуляции периферических артерий, включая применение щадящих методов оценки ЦВР, а также возможные способы их коррекции; определение предикторов эффективности РД и ее влияние на органо-протективные и -репаративные изменения органов-мишеней при АГ - остаются неизвестными, что свидетельствует об актуальности и практической значимости изучения данных проблем.

Цель исследования: Разработать и внедрить новую медицинскую технологию на научной основе комплексного метода диагностики нарушений цереброваскулярной реактивности и способы для повышения безопасности и эффективности лечения гипертонии у пациентов с АГ.

Задачи исследования: Разработать и внедрить новую диагностическую технологию «Способ оценки ауторегуляции артериального кровотока» для комплексной неинвазивной оценки состояния цереброваскулярной реактивности с помощью физиологических нагрузочных тестов, изучения характеристик кровотока в артериях при проведении физиологических нагрузочных тестов, определения возрастных и гендерных особенностей у больных артериальной гипертензией и классифицировать нарушения цереброваскулярной реактивности артерий у пациентов с АГ.

Путем определения рационального комплекса параметров и количественных характеристик силы и скорости реакций артерий головного мозга и выделения типов нарушений регуляции мозгового артериального кровотока создать классификационные признаки нарушений ЦВР, разработать показания и противопоказания для технологии. Изучить прикладные возможности новой ультразвуковой медицинской технологии для оценки нарушений ЦВР у больных с АГ по результатам медикаментозного и инвазивного лечения в ближайшие и отдалённые сроки их использования.

Разработать новые подходы к определению дифференцированных показаний для использования медикаментозных и/или инвазивных методов лечения АГ, на основе анализа динамики параметров органов-мишеней и выявления предикторов эффективности лечения. Разработать алгоритмы рационального использования нового метода диагностики нарушений цереброваскулярной реактивности и нового метода лечения ренальной денервации.

Материалы и методы исследования. Характеристика пациентов и здоровых добровольцев, включенных в исследование.

Дизайн и методы исследования. Исследование выполнено на базе отдела артериальных гипертензий Федерального государственного бюджетного учреждения «НИИ кардиологии» г. Томска в соответствии с принципами Хельсинской декларации и одобрено Локальным Этическим комитетом. Применительно к задачам данной работы было скринировано 450 пациентов: отобрано в исследование 228 пациентов 36-70 лет, 32 пациента молодого возраста – 18-36 лет с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) 1-3 степени и 1-2 стадии гипертонической болезни, 76 пациентов с резистентной формой АГ, 26 человек с верифицированной в специализированном сомнологическом центре пациентов с сочетанной патологией АГ и синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, 34 пациента с ГБ и стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий, подготовленных для проведения АКШ и 54 здоровых добровольцев (ЗД) - группа контроля.

Исследование было выполнено в 4 этапа:

1 этап – отбора пациентов и здоровых добровольцев - заключался в определении соответствия основным и дополнительным критериям включения и исключения, выявлении факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), проведении общих клинических и специальных методов исследования. Были выполнены:

- сбор анамнеза и физикальное обследование;
- трехкратная регистрация офисного артериального давления (АД) согласно правилам и рекомендациям по лечению АГ [1, 2];

- антропометрия и расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле:

$$\text{ИМТ, кг/м}^2 = \text{вес/рост}^2 \text{ (1)}.$$

Критерием избыточной массы тела и ожирения был $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$.

- определение уровня глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой, высокой плотности и их соотношения. Критерием гипергликемии служил уровень глюкозы натощак $>6,1 \text{ ммоль/л}$, дислипидемии – уровень общего холестерина $>5,5 \text{ ммоль/л}$ и/или холестерина липопротеидов низкой плотности $>3,5 \text{ ммоль/л}$;

- стандартная трансторакальная эхокардиография;
- ультразвуковое исследование изучаемых артерий с оценкой: кровотока в исходном состоянии, его симметричности; состояния стенок артерий; наличия, локализации и эхоморфоструктуры атеросклеротических бляшек; выраженности стенозирования;

2 этап – проведение специальных исследований, предусмотренных в исследовании:

- ультразвукового исследования артерий головного мозга и периферических артерий на фоне нагрузочных тестов и проб;
- МРТ головного мозга;
- динамическая нефросцинтиграфия;
- полисомнография;
- ангиография артерий;
- специальные лабораторные исследования;

3 этап включал комплексные расчеты параметров реактивности кровотока, распределение больных на группы согласно данным исследования, классификацию нарушений реактивности артерий и определение процентных соотношений нарушений в группах исследуемых;

4 этап – статистическая анализ полученных данных, формулировка выводов и практических рекомендаций.

Критерии включения пациентов и здоровых добровольцев в исследование и критерии исключения

а) Общие противопоказания для включения в исследование (здоровых добровольцев и пациентов):

- не согласие участвовать в исследовании;
- противопоказания или технические препятствия для проведения общих и специальных методов исследования;
- нервно-психические заболевания, затрудняющие контакт с врачом;
- органические повреждения головного мозга в анамнезе (перенесенные ОНМК, черепно-мозговые травмы);
- клинически значимые ренальные, гематологические, метаболические, неврологические, гастроинтестинальные, печеночные или легочные поражения или выраженные нарушения функций органов;
- любое хроническое заболевание, требующее приема постоянной лекарственной терапии с влиянием на церебральный кровоток или вазодвигательную функцию эндотелия;

- планируемая беременность или её наличие;
- аллергические реакции на используемые компоненты обследования и лечения.

б) Критерии включения для здоровых добровольцев:

- отсутствие признаков артериальной гипертензии;
- возраст от 20 до 70 лет;

в) Дополнительные критерии исключения для здоровых добровольцев:

- любая постоянная лекарственная терапия;
- любые хронические заболевания сердечно-сосудистой системы;
- наличие факторов риска сердечно-сосудистого заболевания: дислипидемия, сахарный диабет, ожирение, атеросклероз сосудов.

г) Критерии включения для больных АГ:

- возраст 20-70 лет;
- наличие верифицированной эссенциальной артериальной гипертензии;

д) Дополнительные критерии включения для больных резистентной АГ:

- медикаментозное лечение с использованием полнодозовой или максимально переносимой комбинации 3-х или более антигипертензивных препаратов различных классов, одним из которых был диуретик, при этом: офисное систолическое АД (SBP) \geq 160 мм рт.ст. или диастолическое (DBP) \geq 100 мм рт.ст.

е) Дополнительные критерии исключения для больных резистентной АГ:

- Скорость клубочковой фильтрации (estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)) $<$ 30 мл/мин/1,73 м²;
- Амбулаторные показатели СМАД (ABPM) САД $<$ 135 или ДАД $<$ 85 мм рт.ст.;
- Случаи стенозов или аномалий почечных артерий, выявленные при ультразвуковом исследовании или ангиографическом рентгенологическом контроле.
- Основные методы исследования и статистического анализа. Медицинские приборы, оборудование и фармакологические препараты, использованные в исследовании.

Основные методы исследования и статистического анализа. Медицинские приборы, оборудование и фармакологические препараты, использованные в исследовании.

Сбор анамнеза. Сбор анамнеза включал оценку факторов риска, продолжительности заболевания, поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний.

Аускультативно-осциллометрическое измерение АД и ЧСС. Измерение АД и ЧСС состояло из оценки данных офисного измерения, суточного мониторинга и данных самоконтроля АД (СКАД).

Общие правила измерения офисного измерения АД и СКАД. Положение больного сидя в удобной позе; рука располагается на столе, на уровне сердца; манжета накладывается на плечо, нижний край ее на 2 см выше локтевого сгиба, исключалось употребление кофе и крепкого чая в течение 1 ч перед исследованием; не

рекомендовалось курить более 30 мин до измерения АД; отменялся прием вазоактивных препаратов; АД измерялось после 5 мин отдыха. Размер манжеты соответствовал размеру руки (раздуваемая часть охватывала не менее 80% плеча) или использовалась универсальная манжета Comfort: проводилась проверка и калибровка прибора измерения перед началом. Кратность измерения 3 с 2 мин интервалом на каждой руке; при разнице АД > 5 мм рт. ст. производили дополнительные измерения; за контрольное значение принимали среднее из 2-3го измерений. Для самоконтроля АД использовались автоматические приборы для самоконтроля, прошедшие сертификацию: портативный или турбина. Данные измерений заносились в дневник пациента. Интервал между дневными измерениями АД составлял 10-12 часов.

Суточное мониторирование АД осуществлялось системами полностью автоматического измерения артериального давления в основе работы, которых лежит аускультативно-осциллометрический метод измерения АД. Измерения проводились в течение 24 часов с интервалами 15 мин во время бодрствования и сна. Период ночного сна определялся индивидуально по дневникам мониторирования. Учитывались результаты мониторирования, включающие не менее 80% эффективных измерений. В соответствии с современными рекомендациями АД считалось повышенным, если его значения в среднем за сутки превышали $\geq 130/80$ мм рт.ст, в дневное время - выше $\geq 135/85$ мм рт.ст., а в ночное время - выше 120/70 мм рт.ст.

Транскраниальное дуплексное сканирование (ТКДС) мозговых артерий (МА). ТКДС проводили на аппаратах экспертного класса с помощью секторального датчика 2,5–4 мГц с использованием режима транскраниального сканирования сосудов (режим TCD) через темпоральный или трансокципитальный доступы. Исследование проводили при положении пациента лёжа с поворотом головы в противоположную сторону в тихой затемненной комнате с постоянными режимами: температурным (260 С) и кондиционирования. Ход исследования регистрировали на видеокассету или магнитооптический диск. Анализ проводили off-line с видеокассеты или с помощью встроенной платы frame-grabber прибора. Определяли скоростные параметры и спектральные характеристики кровотока по артериям, а также динамические показатели изменения скорости кровотока в СМА по стандартно предлагаемым методам [154, 155]. Исследование цереброваскулярной реактивности проводили в средних мозговых артериях с использованием нового портативного устройства, разработанное авторами в СибГМУ совместно с НИИ кардиологии (патент № 53881) [156].

Исследование цереброваскулярной реактивности (ЦВР). Предварительно проводились качественная и количественная оценка функции внешнего дыхания. ТКД

средней мозговой артерии через темпоральное окно с исследованием качественных и количественных показателей интракраниального кровотока:

- характер доплеровского сигнала, форма доплерограммы, распределение частот по доплерограмме, направление кровотока;

- пиковая систолическая скорость кровотока (V_{ps} , см/с);

- конечная диастолическая скорость кровотока (V_{ed} , см/с);

- усредненная во времени максимальная скорость кровотока ($TAMX$, см/с);

- индекс резистентности (RI , индекс периферического сопротивления);

- пульсационный индекс (PI , индекс пульсации, Индекс Гослинга);

- время ускорения кровотока (AT , Acceleration Time, мс);

- индекс ускорения кровотока (AI , Acceleration Index, см/с²).

Для проведения гипероксического (ГО) нагрузочного теста с кислородом фиксировали изменение показателей мозгового кровотока и диаметра СМА по разработанному методу. Методом пульсоксиметрии контролировали насыщение крови кислородом (SpO_2 99–100%) [156, 157].

Для проведения гиперкапнического (ГК) нагрузочного теста с двуокисью углерода регистрирующим устройством фиксировали изменение показателей мозгового кровотока и диаметра СМА по разработанному методу.

После окончания тестовых нагрузок определяли оптимальное время возврата показателей мозгового кровотока к исходным значениям. Затем рассчитывали коэффициенты и индексы, характеризующие комплекс параметров ЦВР. В течение всего исследования производят непрерывную запись электрокардиограммы, измеряют артериальное давление и частоту дыхания.

В исследование включались пациенты с коэффициентом асимметрии СМА менее 30%, который рассчитывался по формуле:

$$Ac = (LCK_б - LCK_м) / LCK_б * 100\% \quad (1),$$

где Ac – величина асимметрии по скорости кровотока,

$LCK_б$ – большая ЛСК,

$LCK_м$ – меньшая ЛСК [158].

Исследования экстракраниальных артерий. Ультразвуковое исследование сонных, позвоночных артерий проводили с помощью ультразвуковой диагностической системы экспертного класса, линейным датчиком 5-12 МГц. Оценивали состояние стенки артерий, наличие, локализацию, эхоморфоструктуру атеросклеротических бляшек и выраженность

стенозирования. Измеряли диаметр сосуда в мм, толщину комплекса интима-медиа сонных артерий в мм, скорость кровотока по ним в см/с, голову пациента располагали под углом 45° в сторону, противоположную стороне исследования. Изображение сонных артерий начинали с визуализации проксимальной трети общей сонной артерии при плавном перемещении датчика вдоль сосуда, оценивали бифуркационную зону и максимально-видимый фрагмент внутренней СА. Для получения изображения и изучения характеристик стенки дистального отдела ОСА датчик располагали вдоль заднего края *m. sternocleidomastoideus*. При ультразвуковом исследовании за счет различного уровня эхогенности в стенке артерии дифференцируются три оболочки, которые представлены на экране двумя параллельными гиперэхогенными линиями (*tunica intima* и *tunica adventicia*), разделенными гипоехогенным пространством (*tunica media*). Для измерения величины интимо-медиального комплекса (ИМК) курсор устанавливался на границе “просвет артерии - *tunica intima*” и на границе “*tunica media* - *adventicia*”. Толщину комплекса интима-медиа измеряли на расстоянии 1-2 см проксимальнее бифуркации ОСА на каждой стороне. Проводилось по пять измерений левой и правой артерий, данные усреднялись. Для определения степени стенозирования сонных артерий исследование проводилось в 2-х проекциях (продольной и поперечной). Вычисление степени стеноза осуществляли по формуле:

$$CC = (A1-A2)/A1*100\% \quad (2),$$

где для вычисления степени стеноза - *CC* измеряли максимальную величину площади просвета сосуда (*A1*), затем свободную, не занятую патологическим образованием величину площади в месте максимальной редукции просвета (*A2*).

Поражение считали значимым, если сужение просвета артерии по площади превышало 50%.

Ультразвуковое сканирование плечевых артерий. Изменения диаметра артерии оценивали с помощью линейного датчика 7-20 МГц ультразвуковой системы экспертного класса. Плечевую артерию лоцировали на 2-8 см выше локтевого сгиба. Исследование проводили в дуплексном режиме (*B* - режим, серошкальное изображение и в режиме спектрального анализа доплеровского сдвига частот) с синхронизацией сердечного цикла по ЭКГ. Диаметр артерии измеряли на фиксированном расстоянии от намеченных маркеров. Используя *B* – режим, измеряли диаметр плечевой артерии до и во время пробы с гиперемией только в сегментах с четким передним и задним разделом границ между просветом и стенкой сосуда. При оценке скоростных характеристик потока крови

проводили коррекцию угла направления ультразвукового луча так, чтобы он был не более 60°.

При исследовании в спектральном доплеровском режиме оценивали основные количественные линейные параметры кровотока: пиковую систолическую скорость кровотока – V_{ps} ., максимальную конечную диастолическую скорость кровотока – V_{ed} ., усредненную во времени максимальную скорость кровотока $TAMX$.

Для каждого измерения анализировали 5 сердечных циклов, полученные данные усреднялись. Изменения сосудистого диаметра и доплеровских показателей кровотока оценивали в процентном отношении к исходной величине.

Исследование эндотелий зависимой вазодилатации проводили с использованием пробы с реактивной гиперермией (РГ), предложенной D.Celermajer и соавторами, с размещением манжеты на предплечье, дистальнее сканируемой плечевой артерии [159]. Для получения увеличенного кровотока на предплечье манжету сфигмоманометра накачивали до давления на 50 мм рт. ст. выше исходного САД на 5 минут редуцируя кровоток. За 15 секунд до выпуска воздуха из манжеты, сразу после этого и через каждые 15 секунд, измеряли диаметр плечевой артерии и основные количественные линейные параметры кровотока. Измерения прекращали на 120 секунде от начала гиперемии. Через 15 минут отдыха, после восстановления исходного диаметра артерии, записывали изображение артерии в покое и проводили пробу с нитроглицерином для оценки мышечного компонента дилататорных свойств артерии [160, 161]. Через 15 мин. при восстановлении исходных параметров кровотока проводили оценку эндотелий независимой вазодилатации плечевой артерии, использовали пробу с нитроглицерином (500 мкг). Изображение и кровоток записывали в течение 5 минут, измерения проводили каждую минуту. Заполняли протокол, разработанный автором. Регистрировали ЭКГ, измеряли диаметр артерии и основные количественные линейные параметры кровотока по стандартному методу. [160, 161].

Определение β -АР эритроцитарных мембран проводили спектрофотометрически по изменению осморезистентности эритроцитов периферической крови. Метод основан на торможении гемолиза эритроцитов, помещенных в гипоосмотическую среду, в присутствии β -адреноблокатора — 1-(1-изопропиламино)-3-(1-нафталенил-окси)-2-пропанола гидрохлорида. Эритроциты человека, помещенные в гипоосмотическую среду, подвергали гемолизу, степень которого определяли по величине оптической плотности надосадочной жидкости при длине волны 540 нм (данная величина была контрольной). В опытную пробу добавляли раствор β -адреноблокатора, который, связываясь с β -адренорецепторами мембран эритроцитов, снижал степень гемолиза. Величину

оптической плотности надосадочной жидкости опытной пробы при длине волны 540 нм выражали в процентах от величины оптической плотности контрольной пробы.

Полисомнография (ПСГ). ПСГ проводилась в сомнологической лаборатории Городской клинической больницы № 3 г. Томска на оборудовании, сертифицированном в России. Использовались: комплекс с лечебно-диагностическим оборудованием для СРАР (Continuous Positive Airway Pressure) – терапии, диагностики и лечения СОАГС. Измерения проводились в течение 8-10 часов, соответствующих времени сна пациентов. Для верификации СОАГС осуществлялась регистрация показателей: торакоабдоминальные движения (движения грудной и брюшной стенки); храп; ороназальный поток (движение воздуха через носовую и ротовую полости); насыщение гемоглобина крови кислородом (сатурация, SpO₂). Затем проводился анализ результатов с использованием программы «Somnologica for Embletta». При этом оценивалось наличие эпизодов апноэ – прекращения дыхания в течение ≥ 10 секунд, гипопное - уменьшение торакоабдоминальных движений и/или ороназального потока не менее чем на 50%, которые сопровождались снижением насыщения крови кислородом, и рассчитывался индекс апноэ/гипопное - сумма событий гипопное и апноэ, регистрируемых за час сна.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. МРТ ГМ применяли для оценки состояния церебральных структур и выявления очагов ишемического повреждения головного мозга с количественным определением объема повреждения.

Исследование выполняли на низко- и высокопольных магниторезонансных томографах имеющих резистивный магнит с силой магнитного поля 0,2 Тесла. Для получения T1- и T2-взвешенных изображений использовалась импульсная последовательность «Spin-Echo». Для T1-взвешенных изображений, выполненных в аксиальной, параллельно орбитомеатальной линии и сагиттальной плоскостях, применялись параметры: TR = 450 мс, TE = 15 мс, угол $\alpha = 70^\circ$. Изображения в режиме T2 имели следующие параметры: TR = 6000 мс, TE = 117 мс и проводились в аксиальной плоскости. Толщина срезов составляла 6 мм. Во всех случаях протокол проведения МРТ головного мозга был неизменным.

Анализ томограмм заключался в определении наличия МРТ- признаков внутричерепной гипертензии (ВЧГ), нарушения ликвородинамики и участков цереброваскулярной ишемии. Признаками внутричерепной гипертензии являлись: расширение борозд коры головного мозга, перивентрикулярный и субкортикальный отеки. Нарушение ликвородинамики определялось в оценке линейных размеров ликворопроводящих структур, включавшее в себя измерение в аксиальной плоскости в режиме T2 поперечных размеров тел, передних и задних рогов боковых желудочков, тела

третьего желудочка и субарахноидальных пространств во фронтальных, парietальных и окципитальных областях. За нормальные размеры структур головного мозга принимались данные группы здоровых лиц [162]. Для оценки степени распространенности и выраженности ПВО использовалась 5- ступенчатая классификация оценки перивентрикулярного гиперинтенсивного сигнала, предложенная Fukuda H., Kitani M. в 1995г. по степеням: 0 - изменения отсутствуют; 1 - «колпаки» гиперинтенсивного сигнала только на передних рогах латеральных желудочков на уровне базальных ядер; 2 – участки гиперинтенсивности в виде «колпаков» гиперинтенсивности над передними и задними рогами боковых желудочков или нерегулярный перивентрикулярный гиперинтенсивный сигнал в пределах внутренней (медиальной) половины белого вещества на уровне тел боковых желудочков; 3 - распространение сигнала на другую половину белого вещества в любом регионе; 4 - вся область белого вещества ГМ с гиперинтенсивным сигналом [162, 163]. Фокальные повреждения белого вещества (ФПБВ) определяли как точечные участки размером менее 3мм, гиперинтенсивные в режиме T2 и без снижения интенсивности сигнала на T1-изображениях. Локализацию участков цереброваскулярной ишемии оценивали по трём областям мозга: I - субкортикальная область (кора головного мозга, подкорковое белое вещество, мозжечок); II - область базальных ганглиев (таламус, внутренняя капсула, базальные ганглии); III – область ствола мозга (ножки мозга, мост, продолговатый мозг).

Рентгеноконтрастная селективная ангиография почечных артерий, радиочастотная денервация почечных артерий (РД). РД выполнялись при абдоминальной аортографии и селективной почечной ангиографии стандартным методом через феморальный доступ. Выполнялись радиочастотные аблации стволов почечных артерий с обеих сторон (4-8 точек) в направлении от дистальной части к аорте: на верхней, нижней, передней и задней стенках. Для каждой процедуры точечной аблации определялись исходные значения и динамика импеданса, мощности тока и температуры электрода. При малом приросте температуры $\Delta T < 5$ ($T < 42$ C) воздействие квалифицировалось как неэффективное, и выполнялись попытки коррекции положения электрода по отношению к стенке сосуда (максимально параллельно) после чего проводилось повторное воздействие с обязательной контрольной ангиографией после аблаций для выявления возможных повреждений артерии. Симпатическая денервация почек током низкой плотности проводилась с использованием эндокардиального катетера, был использован РЧ-генератор, где вручную устанавливались: режим контроля температуры - целевая температура 600 C, максимальная мощность=8 Вт, длительность воздействия 2 мин. В случаях низких значений импеданса, свидетельствующих о выраженном шунтировании

тока через кровь, проводилась пропорциональная коррекция параметра максимальной мощности радиочастотной энергии от 8 до 12 Вт. Стандартная симпатическая денервация почек проводилась с использованием системы Symplicity: ренальный абляционный электрод Symplicity Flex с концевым электродом диаметром 4F (1,33 мм) и длиной 1,5 мм и автоматизированный генератор РЧ напряжения со встроенными алгоритмами управления подачей энергии в режиме контроля температуры [164].

Динамическая радионуклидная реносцинтиграфия использовалась для исследований функциональной способности почек, динамики мочевых путей. Метод основан на регистрации динамической оценке радиоактивности в почках и крови после введения радиофармпрепарата компьютерной обработкой изображений. Динамическую радионуклидную реносцинтиграфию с ^{99m}Tc -ДТПА (Пантатех ^{99m}Tc , «Диамед», Россия) проводили, когда пациент сидел спиной к детектору гамма-камеры. Препарат вводился в объеме до 1,5мл в дозе 30-40 мВк. Запись осуществлялась в течение 20 мин. (1кадр/мин) проводили запись активности шприца до и после введения радиофармпрепарата для расчета скорости клубочковой фильтрации. Получали серию сцинтиграмм с изображением почек в определенные интервалы времени. По нативным сцинтифото выбирали зоны интереса в почках и фона, по которым строили кривые «активность-время». В процессе исследования рассчитывались параметры: скорость клубочковой фильтрации, мл/мин; клиренс крови (мин) или период полуочищения от радиофармпрепарата, время снижения скорости счета на ренограмме до 50% от максимальной – $T_{1/2}$ (мин), период полувыведения индикатора из почечной паренхимы – $T_{1/2\text{пар}}$ (мин), индекс кортикальной задержки препарата. После анализа данных квалифицированным специалистом лаборатории радионуклидных методов исследований, оценивалась функция почек по 2-м категориям: есть или нет нарушение объемной скорости кровотока, фильтрационной и эвакуаторной функций [165].

Медицинские приборы, оборудование и фармакологические препараты, использованные в исследовании.

Для проведения исследования использовались:

- Ртутный манометр для офисного контроля АД компании Riester (Германия).
- Системы автоматического измерения артериального давления SpaceLabs 90207 (SpaceLabs, Inc., США), АВРМ –04 (Meditech, Венгрия), CardioTens 0364 (Meditech Kft, Венгрия), OMRON M6 Comfort (HEM-7221-RU), OMRON MIT Elite Plus (HEM-7301-ITKE) с системой Intelli sense.
- Аппараты для ультразвукового исследования сердца и сосудов экспертного класса HDI 5000 SonoCT, En Visor C HD (Philips-ATL), Vivid 7 (General Electric).

- Гамма-камера «Omega-500».
- Ангиографические комплексы Coroskop Plus и Cardoskop U (Siemens).
- МР томографы «Magnetom Open» и «Toshiba Vantage».
- Анализаторы биохимические: иммуноферментный фотометрический «Sunrise», (Tecan, США), (R&D Systems kits, Англия).
- Мультиспиральный компьютерный томограф Somatom Sensation 4.
- РЧ генератор - АТАКР II (Medtronic, США).
- РЧ-генератор (Электропульс, Россия).
- Абляционные электроды 80 см и 110 см 5F MarinR (Medtronic, США).
- Ренальный абляционный электрод Symplicity Flex с концевым электродом диаметром 4F (1.33 мм) и длиной 1,5 мм.
- Автоматизированный генератор РЧ напряжения со встроенными алгоритмами управления подачей энергии в режиме контроля температуры (Medtronic, США).
- Интродьюсеры Ansel Flexor 6F 55 см (RDC, МР) (Cook Medical, США).
- Оборудование для полисомнографии: комплекс Embla N7000 (MedCare Flaga, Исландия).
- Препараты: «Омнипак - 350», нитроглицерин, блокаторы рецепторов к ангиотензину II.

Статистический анализ.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft, США). Качество данных проверялось с помощью гистограмм распределения, в случае выраженных отклонений от случайного распределения, данные перепроверялись по первичным документам на ошибки значений и нарушение критериев отбора пациентов. Все переменные относились к 2-м типам распределения: нормальному и биномиальному. Основные методы статистического анализа данных включали использование критерия t Стьюдента для количественных параметрических переменных, статистическую значимость различий распределений признаков оценивали с помощью критерия согласия χ^2 , при значениях менее 10 использовалась поправка Yates corrected χ^2 , менее 5 – точный критерий Fisher exact. При сравнении зависимых групп критерий McNemar χ^2 . При сравнении данных из групп более 2-х применялась поправка С. Bonferroni. Использовали одно – и многофакторный дисперсионный анализ, корреляционные анализы Пирсона и Спирмена, ANOVA, MANOVA, анализ таблиц сопряженности, множественную линейную регрессию для определения отношений и связей параметров. Результаты представлены при правильном распределении: как $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное

отклонение и в виде Me - медианы, DI – доверительных интервалов, включающие значения минимальных - максимальных значений или 10, 25 – 90, 75 процентиля для информативного представления изучаемой выборки или при неправильном распределении. Дихотомические и порядковые качественные данные выражены в виде частот (n) и процентного распределения признаков. Анализ был выстроен в соответствии с этапами: например - описательная часть, сравнительный анализ, корреляционный и др. Различие считали статистически значимым при $p < 0,05$ [166].

Обзор литературы

Известно, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смерти во всем мире. Около 20 миллионов человек умерло от ССЗ в 2015 году (30% от всех смертей), из них смерти восьми миллионов человек были обусловлены ишемической болезнью сердца и семи миллионов - инсультами. По прогнозам, число смертей вследствие ССЗ к 2030 году увеличится до 23 млн. человек. Таким образом, в ближайшие десятилетия сердечно-сосудистые заболевания останутся ведущей причиной смертности [166, 167, 168]. Согласно данным эпидемиологических исследований, около 26% взрослого населения мира страдает артериальной гипертензией, 7,6 миллиона случаев преждевременной смерти (13,5% от общей численности) связаны с повышенным АД [169], но адекватный контроль АД в России достигается лишь у 24% пациентов [167, 168, 170, 171, 172]. Повышенное АД находится в независимой непрерывной связи с частотой ряда сердечно-сосудистых событий, таких как инсульт, инфаркт миокарда, синдром внезапной смерти, сердечная недостаточность и периферическое поражение артерий [173], причем снижение АД в результате лечения сопровождается пропорциональным снижением ССЗ и смертности, независимо от исходного уровня АД. У большинства пациентов в возрасте старше 50 лет именно систолическое АД (САД) является лучшим, чем диастолическое АД (ДАД), предиктором клинических событий [171, 172]. Широко известные метаанализы, в которых оценивались результаты рандомизированных контролируемых испытаний антигипертензивной терапии, показали, что каждые 10 мм рт.ст. снижения систолического АД снижает риск основных сердечно-сосудистых событий на 20%, 95% доверительный интервал составлял 17-23%. Условием включения исследования в метаанализ было не менее 1000 пациенто-лет. В общей сложности анализировались данные 123 исследований, включавшие 613815 пациентов со сроком наблюдений с 1966 по 2015 год [167, 168, 174, 175].

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) в РФ ежегодно регистрируются у 400-450 тысяч человек, при этом острые нарушения мозгового кровообращения развиваются более чем у половины пациентов, что составляет 2,5-3,5 случая на 1000 жителей в год.

Летальность в течение первого года от момента развития инсульта достигает 48-63%. У 72-80% выживших после инсульта наблюдаются нарушения, обуславливающие их инвалидизацию [175, 176]. По данным регистра инсульта НИИ неврологии РАМН в России синдром АГ регистрируется, в зависимости от региона, у 77,1-97,3% больных от общего числа пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения [176]. Инсульты значимо «молодеют» - доля случаев инсульта, развившегося в возрасте до 55 лет, в структуре всех нарушений мозгового кровообращения, увеличилась с 12,9% до 18,6% и заболеваемость на 100 тысяч населения увеличилась в те же сроки с 26 до 48 человек [177, 178]. Следует учитывать также, что с увеличением продолжительности жизни населения растет число пациентов с развитием когнитивных расстройств и деменции. В России страдают деменцией до 15% лиц пожилого возраста, в том числе на долю сосудистой деменции приходится 1,5 млн. населения страны, что остро ставит проблему ранней диагностики и предотвращения сосудистых расстройств головного мозга (ГМ) [173, 179]. Известно, что пациенты с проявлениями недостаточности кровоснабжения головного мозга и АГ относятся к группе высокого риска развития нарушений мозгового кровообращения и хронических цереброваскулярных заболеваний [180, 181]. В основе клинических проявлений доинсультных стадий церебральных заболеваний, к которым отнесены функциональные проявления недостаточности мозгового кровообращения, в том числе и дисциркуляторная энцефалопатия, лежит недостаточное гемодинамическое обеспечение повышенной функциональной активности мозга, объясняемое неэффективностью компенсаторно-приспособительных реакций [182]. Диффузность и симметричность цереброваскулярных расстройств при формировании начальных стадий цереброваскулярных заболеваний позволяют предположить первостепенную роль в их становлении дисфункции регуляторных механизмов, а не ангиоархитектонического дефекта, при котором неизбежна приуроченность дисциркуляции к бассейну измененного сосуда.

Несомненным является факт, что уровень мозгового кровотока всегда находится в прямой зависимости от величины перфузионного давления и обратно пропорционален сопротивлению мозговых сосудов. Поэтому на функциональном уровне всегда лишь эти две составляющие определяют величину мозгового кровотока и запускают ауторегуляторные механизмы компенсации [175, 183]. Из этого следует, что понимание патогенетической сущности начальных стадий церебральных артериальных расстройств, от которой зависит успех профилактических мероприятий в отношении манифестных форм недостаточности мозгового кровотока и дисциркуляторной энцефалопатии, требует изучения системы мозгового кровотока с детальной характеристикой ее резервных и

ауторегуляторных приспособительных возможностей. Именно исследованию ангиогенных механизмов, определяющих дальнейшую судьбу больных, посвящено наибольшее число работ о доинсультных этапах ЦВЗ. Однако данные этих исследований неоднозначны, а порой и противоречивы. Установленным фактом можно считать лишь нарастающую депрессию мозгового кровотока с опережающим ее распространением на паренхиматозные артерии [167, 168, 172].

Наиболее распространенными из-за своей абсолютной неинвазивности, высокой информативности, точности, воспроизводимости, безопасности для пациента и относительной дешевизны являются ультразвуковые (УЗ) методы исследования (И) внутричерепной гемодинамики [107, 155, 184, 185, 186, 187], что позволяет рассматривать их как потенциально пригодные для серийной неинвазивной прямой оценки церебральной гемодинамики, способными конкурировать с инвазивными технологиями [88, 188]. Метод транскраниальной доплерографии обеспечивает регистрацию фазовых и скоростных характеристик кровотока в артериях мозга в режиме реального времени [107]. В связи с тем, что при постоянном просвете артерии линейная скорость кровотока (ЛСК) пропорциональна объемному кровотоку, она может, как самостоятельная величина, использоваться в качестве индикатора потока в исследуемом сосудистом бассейне. По данным литературы снижение ЛСК в бассейне базальной артерии мозга, входящей в состав виллизиева круга, связано с клиническими проявлениями острых и хронических сосудистых расстройств [188, 189, 190]. При избирательном изучении пациентов с инсультом в бассейне средней (С) мозговой артерии (МА) была выявлена специфичность транскраниальной доплерографии 100% и чувствительность 93% [191].

Для получения достоверной информации о цереброваскулярной реактивности в качестве стимула химической природы, воздействующего на метаболический механизм ЦВР, целесообразно использовать физиологические раздражители, а именно, углекислый газ [88, 107, 186, 188, 192], так как парциальное давление CO_2 – самый мощный и активный регулятор мозгового кровотока [188, 193] или кислород, являющиеся естественными информационными переносчиками в сосудистой системе. Ранее нами проведен поиск оптимальной концентрации CO_2 [194], так как гиперкапнический тест сопряжен с активным проявлением вегетативных реакций, ощущением нехватки воздуха, повышением АД [188, 186, 194, 195]. Использование гиперкапнии желательно в оптимально щадящем режиме, особенно для пациентов с наличием гипертензивной энцефалопатии, мозговых кровотоков которых весьма уязвим.

По мнению ряда исследователей величина цереброваскулярной реактивности и различных функциональных нагрузочных стимулов зависит от пола и возраста пациентов

[196], кроме того, есть данные, что дополнительными факторами, усугубляющими нарушение сосудистой реактивности головного мозга, является возраст старше 60-ти лет. С другой стороны, существуют работы, в которых не выявляется возрастной зависимости состояния цереброваскулярной реактивности ни в группе здоровых лиц, ни у пациентов со стенозирующими поражениями в бассейне сонных артерий [107, 188, 196]. Противоречивые результаты представленных исследований требуют дальнейшего активного изучения данного вопроса.

Не меньший интерес представляет изучение возможностей использования оценки состояния ауторегуляции мозгового кровотока и цереброваскулярного резерва для прогнозирования исхода заболевания, развития осложнений и рецидивов, определения оптимальных сроков и тактики лечения больных [197]. В ряде работ было продемонстрировано, что больные с низким вазоконстрикторным и вазодилататорным резервом имеют высокую предрасположенность к развитию ангиоспазма и острых нарушений мозгового кровообращения [198,199]. Уже в работах Т. Blaster, J.H. Halsey, X.S. Ni, Т. Blaster и соавт. показана возможность прогнозирования функционального исхода полушарного ишемического инсульта по значению ЛСК в СМА в первые часы заболевания [200, 201, 202]. Доказано, что снижение цереброваскулярной реактивности значительно повышает риск развития повторных острых церебральных ишемий у пациентов с гемодинамически значимым поражением внутренней сонной артерии (ВСА) [203].

Исследователями была выявлена достоверная разница между группами с благоприятным и неблагоприятными исходами инсульта по таким параметрам, как «коэффициент ауторегуляции» и «сила ауторегуляции». Эти параметры являлись надежными доплерографическими прогностическими маркерами. Работы К. Matsushita et al. продемонстрировали, что цереброваскулярная резистентность (ослабление резервных возможностей) значительно больше у пациентов с серьезным перивентрикулярным повреждением белого вещества, чем у пациентов без него. Анализ множественной регрессии показал, что ослабление резерва, было значимой и независимой детерминантой серьезности перивентрикулярных повреждений ($R = 0,34$, $P < 0,05$) [204]. Исследование, проведенное J.R. Marstrand, где изучалась цереброваскулярная реактивность с использованием диамокса или ацетазоламида, продемонстрировало, что показатели цереброваскулярной реактивности были достоверно ниже у пациентов с лакунарными инфарктами, чем в группе контроля. Множественная логистическая регрессия идентифицировала мужской пол, возраст и наличие лакунарного инфаркта при

проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга как существенные и независимые факторы, связанные со снижением цереброваскулярной реактивности [205].

Доказательствами современного научного интереса к проблеме детального изучения типов и степени нарушений цереброваскулярного резерва, а так же определения прогностической значимости и возможности выделения маркеров - факторов риска мозговых катастроф у пациентов с АГ, являются статистика увеличения числа публикаций по данной теме (публикационная активность по данным PubMed: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=cerebral + autoregulation](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=cerebral+autoregulation) или [+ vascular + reactivity](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=vascular+reactivity)), публикации экспериментальных работ [206] и планирование длительных проспективных исследований, в частности Long-term changes in dynamic cerebral autoregulation, которое охватит десятилетие с оценкой динамики ауторегуляторного индекса и уже показало значимое ухудшение параметров ауторегуляции ($\Delta\text{ARI} = 1,1, P = 0,021$) с возрастом [104].

Известно, что искусственное снижение АД до средневозрастных популяционных значений при антигипертензивной терапии может привести к снижению мозгового кровотока и нарушению перфузии, а затем и возможному срыву уже поврежденных реакций ауторегуляции и явиться ятрогенной причиной развития неврологического дефицита, что подтверждают данные исследования Л.А. Гераскиной с соавт. По результатам ТКДГ, на фоне управляемого снижения систолического АД на 15-20%, а диастолического на 15% происходит патологическое уменьшение мозгового кровотока [104], что, в свою очередь, связано с повышением риска общей сердечно-сосудистой смертности [181]. Поэтому все исследователи единодушны во мнении, что активная антигипертензивная терапия требует тщательного мониторинга резервных и ауторегуляторных способностей артерий ГМ к поддержанию адекватного мозгового кровотока. Особое значение оценка функциональных возможностей кровообращения ГМ приобретает при лечении пациентов с резистентной АГ (РАГ), у которых, несмотря на тщательно разработанную стратегию медикаментозного лечения, достичь целевых уровней АД удастся лишь в 13-40% [167, 168, 207, 208]. Понятие РАГ выделяется для определения задач по выбору тактики рационального обследования и лечения [167, 207]. Прогноз для больных с РАГ, в сравнении с пациентами, у которых целевое АД достигается при комбинации менее 3-х препаратов, представлен сравнительно недавно в исследовании Daugherty S.L. и соавт. (2012), где при анализе данных проспективного наблюдения 205750 пациентов в течение 3,8 года было установлено, что эти группы различаются по частоте развития инфаркта миокарда (1,5 и 1,1%, $p=0,06$), периферических сосудистых расстройств (1,9 и 1,4%, $p=0,02$) и инсультов (2,6 и 1,9%, $p<0,01$). В группе

пациентов с РАГ чаще регистрировались случаи хронической сердечной (0,4 и 0,3%) и почечной недостаточности (14,5 и 10,4%) и смерти (21 и 19%), что является логичным, так как длительное повреждающее действие высокого уровня АД с повышением активности симпатической нервной системы, играющей ключевую роль в формировании РАГ [209, 210], приводят к раннему развитию и прогрессированию поражений органов-мишеней. Несмотря на наличие проблемы сохранения церебрального кровотока при антигипертензивной терапии, до настоящего момента остается очень мало научных работ по оценке влияния медикаментозной терапии на цереброваскулярный резерв, а публикаций по влиянию на ЦВР радиочастотной денервации почек, до настоящего момента нет совсем.

На основании вышеизложенного, актуальность разработки технологии оценки цереброваскулярной реактивности с использованием физиологических нагрузочных тестов и исследования состояния ЦВР у пациентов с АГ обусловлена: 1) прогрессирующим ростом ССО и цереброваскулярных заболеваний, в частности инсультов, в том числе у пациентов молодого возраста, учитывая, что основной причиной их развития является АГ; 2) появлением единичных публикаций о том, что в основе цереброваскулярных расстройств при формировании начальных стадий цереброваскулярных заболеваний лежит недостаточное гемодинамическое обеспечение функциональной активности мозга, объясняемое неэффективностью компенсаторно-приспособительных реакций – дисфункцией цереброваскулярной реактивности; 3) практически полным отсутствием данных о состоянии ауторегуляции и резервных возможностях артерий ГМ у пациентов с АГ и при сочетании АГ с факторами риска ССО, наличии синдрома нарушения дыхания во сне и при резистентных формах АГ; 4) ограниченными возможностями функциональных исследований МК инвазивными методами с использованием контрастных веществ и методами лучевой диагностики с использованием радиоактивного излучения; 5) высоким риском нарушений кровообращения ГМ у пациентов с АГ при не физиологических нагрузочных тестах и отсутствием комплексных количественных параметров, характеризующих цереброваскулярную реактивность; 6) появлением в последние годы информации о связи нарушений ЦВР с исходом заболеваний, развитием осложнений и рецидивов, малым количеством научных работ по оценке вероятности сохранения и восстановления компенсаторного потенциала артерий и потенциальных возможностей обратного развития патологических процессов на фоне современной антигипертензивной терапии и полным отсутствием исследований влияния на ЦВР нового метода лечения - радиочастотной денервации почечных артерий.

Еще одним перспективным направлением является исследование влияния нового метода лечения радиочастотной денервации (РЧД) почечных артерий (ПА) на структурно-функциональные изменения органов мишеней при гипертонии. Актуальность применения новых инвазивных методов лечения АГ в настоящее время обусловлена целым рядом причин. Несмотря на широкий выбор антигипертензивных препаратов с возможностью их многочисленных комбинаций, оптимальный контроль уровня АД (снижение до целевых уровней) часто не удается достичь у 50% больных гипертонией [210, 211]. Причинами снижения эффективности терапевтического лечения являются: низкая приверженность к лечению пациентов с АГ, которая часто связана со скрытым течением заболевания (длительным периодом постепенного становления устойчивой гипертензии при отсутствии явных симптомов дискомфорта); пропуск приема препаратов; прием медикаментов, не оптимизированных по механизму действия или дозам; применение патогенетически не оправданных комбинаций; побочные эффекты лекарственных средств и нежелание пациентов принимать пожизненно многокомпонентную терапию [167, 168, 107, 212]. Кроме того, известны особые формы резистентной и рефрактерной АГ, встречаемость которых не так уж мала и составляет от 12 до 40% в зависимости от изучаемой популяции [213, 214].

В наших работах [215, 216] было показано, что предикторами эффективности процедуры РД были: уровень САД, толщина стенок левого желудочка (ЛЖ), показатель β -адренореактивности (β -АР) эритроцитов и их сочетания.

Разнообразие патофизиологических процессов, которые обусловлены гиперактивацией симпатической нервной системы, не ограничиваются только формированием синдрома АГ. Результаты некоторых исследований демонстрируют не только снижение уровня АД после РД, что является, безусловно, определяющим положительным моментом для ослабления стрессового (повреждающего) действия высокого АД на органы мишени, но и постпроцедурные органопротективные и репаративные эффекты. По данным клинического исследования Franzen K.F. и соавт. (2014) центральная гемодинамика и артериальной жесткость улучшаются после почечной денервации при 24-часовом амбулаторном мониторинге параметров в течение 18 месяцев наблюдения [217]. Причем, как считают авторы, динамика снижения АД после РД связана с изменением переменных ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ренин, альдостерон, катехоламины в моче - уровни которых снижались. В экспериментальном исследовании Цырлина В.А. с соавт. (2015) были получены данные, что гипоксия почки на фоне высокого АД приводит к длительному увеличению в крови концентрации ангиотензина II, который ответственен не только за симпатозовбуждающий

эффект, но и за формирование устойчивой системной эндотелий-опосредованной констрикции артерий, что усугубляет хроническую ишемизацию всех органов при ГБ. Поэтому устранение либо ослабление механизма почечной гипоксии после РД, способствует снижению концентрации ангиотензина II [217], что позволяет надеяться на постпроцедурные органопротективные эффекты. В физиологических исследованиях было показано, что денервация ПА и ее антигипертензивный эффект сопряжены с разрывом связи почки с центральной нервной системой через эфферентные волокна, которая в порочном круге формирования гипертонической болезни запускает целый комплекс ауторегуляторных реакций, направленных на компенсаторное, а затем и патологическое изменение структуры и функции органов-мишеней [210, 218, 219]. Эти данные позволяют ожидать органопротективные эффекты после РД.

В немногочисленных еще экспериментальных и клинических исследованиях с небольшим числом моделей были продемонстрированы органопротективные эффекты РД. Так, по данным экспериментальных, в том числе sham-контролируемых исследований (Linz D. и соавт. (2014), было показано, что прогрессирование почечной дисфункции, которое характеризовалось увеличением уровней экскреции альбумина/креатинина и снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (спонтанно гипертензивные крысы (SHRs-ob) n=40) ослаблялись после проведения процедуры. Было продемонстрировано, что контролируемые с помощью MPT, ренальная перфузия и диастолическая функция значительно улучшались; уменьшались признаки фиброза миокарда на фоне снижения АД при его интраартериальном контроле [220]. При сравнении моделей с сердечной недостаточностью (Dai Z и соавт. (2014), модель собаки, n=19) были показаны возможности повышения фракции выброса и снижения конечно-диастолического объема левого желудочка, наблюдались постпроцедурные эффекты подавления субстратов ремоделирования в ткани ЛЖ (BNP, Ang II, aldosterone, TGF- β expression). [221], а так же (Wang X и соавт. (2015), модель собаки n=19) увеличение размеров правого и левого желудочков в диастолу (левый желудочек: $27,0 \pm 2,4$ против $37,0 \pm 2,8$ мм, $p < 0,01$ и $30,0 \pm 2,5$ против $36,0 \pm 2,8$ мм, $p < 0,05$; правый желудочек: $11,0 \pm 1,5$ против $14,0 \pm 1,7$ мм, $p = 0,03$ и $12,0 \pm 1,1$ против $14,0 \pm 1,2$ мм, $p < 0,05$) [222].

Имеются весьма разрозненные сведения о кардио- и ангио- протективных эффектах РЧД почек. Так в исследовании Lu J и соавт. (2014) показано, что денервация почек (модель собаки, n=10) достоверно снижала АД и значительно уменьшала в плазме крови уровни ренина и ET-1, которые, как известно, сопряжены не только с процессами снижения АД, но и участвуют в ауторегуляторных механизмах эндотелиальных функций и процессах ремоделирования сосудистой стенки и сердечной мышцы [223]. Есть данные

о том (Linz D и соавт. (2012)), что денервация ПА (модель свиньи, n=20) оказывала антиаритмический эффект за счет снижения укорочения эффективного рефрактерного периода предсердий и ингибировала увеличение АД после апное, связанного с обструкцией дыхательных путей [224]. В экспериментальном исследовании Wang X и соавт. (2014) было показано, что после РД восстанавливались нарушенные процессы электрического ремоделирования предсердий, и снижалась индуцибельность фибрилляции предсердий (модель собаки с индуцированной сердечной недостаточностью) [225]. Эти данные подтвердились и в клинических исследованиях, которые продемонстрировали более значимое снижение частоты фибрилляции предсердий при комбинации РЧА устьев легочных вен с РД - 69% (9/13) против 29% (4/14) только РЧА предсердий, и, в этом направлении, процедура РД считается весьма перспективной [226]. Одно из первых исследований интернационального коллектива Европы (2012) [227] показало в простом проспективном исследовании у 18 пациентов с РАГ, что после РСД происходило значимое уменьшение толщины МЖП $14,1 \pm 1,9$ мм до $13,4 \pm 2,1$ мм и задней стенки ЛЖ $12,5 \pm 1,4$ и $11,2 \pm 1,2$ мм ($p = 0,007$), индекса (И) массы миокарда (ММ) ЛЖ (от $112,4 \pm 33,9$ г/м² до $103,6 \pm 30,5$ г/м² $p < 0,001$) и нормализация параметров диастолической функции ЛЖ: снижалось отношение интракардиальных потоков E/E', сокращалось время изоволюметрического расслабления (исходно $109,1 \pm 21,7$ мс против $85,6 \pm 24,4$ мс через 6 месяцев, $p = 0,006$), повышалась фракция выброса ЛЖ (исходно $63,1 \pm 8,1\%$ против $70,1 \pm 11,5\%$ через 6 месяцев, $p < 0,001$). Эти же данные подтвердились и при обследовании 66 пациентов в исследовании Schirmer SH и соавт. (2014), где происходила регрессия гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ): ММ ЛЖ снижалась от $61,5 \pm 2,0$ г/м^{2,7} исходно, до $53,4 \pm 1,5$ г/м^{2,7} через 6 месяцев ($p < 0,001$) и улучшались параметры диастолической функции ЛЖ: E/A трансмитрального потока от $0,84 \pm 0,04$ до $1,01 \pm 0,06$ ($p = 0,001$); ΔT - время замедления E-волны трансмитрального потока снижалось от $252,0 \pm 8,5$ исходно до $227,6 \pm 5,7$ мс через 6 месяцев ($p = 0,010$). При оценке параметров тканевой доплерографии отмечено улучшение диастолического движения митрального кольца, в виде увеличения скорости e' (средняя скорость septal и lateral e') от $6,73 \pm 0,25$ см/с перед РД до $7,47 \pm 0,26$ см/с после процедуры ($p = 0,003$). Максимальная скорость волны E повышалась от $66,9 \pm 2,6$ см/с до $72,9 \pm 2,1$ см/с ($p = 0,013$). Изменения происходили вне зависимости от снижения динамики САД и ЧСС, распределенных по терцилям: 1. -11 ± 3 мм рт.ст., 2. -18 ± 5 мм рт.ст. и 3. -36 ± 7 мм рт.ст. ($p < 0,001$), ЧСС 1. -13 ± 4 уд./мин, 2. -8 ± 3 уд./мин, и 3. -11 ± 6 уд./мин. Во всех терцилях САД, ММ ЛЖ уменьшалась соответственно (1. $-6,3 \pm 2,2$ г/м^{2,7}, 2. $-8,3 \pm 2,1$ г/м^{2,7}, и 3. $-9,6 \pm 1,9$ г/м^{2,7}, $p = 0,639$) и для терцилей ЧСС ММ ЛЖ $p=0,471$ параметры

диастолической функции улучшались во всех терцилях САД и ЧСС. [228]. Данные регрессии ГЛЖ подтвердили и результаты контролируемого исследования МРТ динамики параметров сердца через 6 мес., где ММ ЛЖ снижалась у 55 пациентов после РД на 7,1% ($46,3 \pm 13,6$ г/м.1,7 и $43,0 \pm 12,6$ г/м1,7, $P < 0,001$, без изменения в контрольной группе ($n=17$) - $41,9 \pm 10,8$ г/м.1,7 и $42,0 \pm 9,7$ г/м1,7, $p = 0,653$; с увеличением фракции выброса (43% и 50%, $P < 0,001$) у пациентов с признаками нарушения систолической функции ЛЖ (фракция выброса (ФВ) $< 50\%$) [229]. Исследования проведены на небольших выборках и в единичных центрах, данные оцениваются в основном в коротком периоде наблюдений.

Исследований нефропротективного эффекта РД очень мало. Первые экспериментальные исследования (Salman I.M. и соавт., 2010) влияния РД на функцию почек показали, что при полной денервации почечных артерий вазодилататорный эффект приводит к мгновенным эффектам у соль-чувствительных моделей крыс в виде повышения натрийуреза, диуреза и увеличения СКФ [230]. Первые клинические данные о нефропротективных эффектах РД были опубликованы сразу же после применения процедуры в клинической практике (Ripp T. и соавт., 2012), так как они свидетельствовали о непосредственной безопасности для почек метода, который сопряжен с повреждением внутренней стенки основной подводящей артерии. В мае 2012 года наши данные впервые в мире были представлены на 22nd European Meeting on Hypertension and cardiovascular protection в Лондоне (Великобритания) и международном симпозиуме в Санкт-Петербурге, где было продемонстрировано статистически значимое снижение резистивного индекса в сегментарных артериях почек у 35 пациентов через 1 неделю, 6 и 12 месяцев ($0,61-0,59-0,58-0,54$ $p < 0,001-0,049-0,063$) [136]. Вскоре эти данные подтвердили зарубежные коллеги Mahfoud F. и соавт. опубликовав в августе 2012 года данные многоцентрового исследования о 88 пациентах после процедуры РД, где так же резистивный индекс ПА значимо снижался [231]. К настоящему моменту есть данные о снижении через 6 месяцев после РД уровня микроальбуминурии (83 (49-153) против 58 (17-113) мг/г креатинина, $p=0,001$;) и протеинурии (536 (434-1483) против 478 (109-1080) мг/г креатинина, $p<0,001$) [232]. Исследования, опубликованные в прошлом году (Ott C. и соавт., 2015), продемонстрировали, что у пациентов с хронической почечной недостаточностью, так же возможно ожидание нефропротекции после применения процедуры, так как перед РД снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) составляло $4,8 \pm 3,8$ мл/мин* $1,73$ м² в год, а после процедуры СКФ увеличилась на $1,5 \pm 10$ мл/мин* $1,73$ м² в год ($p=0,009$) [139]. В исследовании Zhang ZH и соавт. (2014) было установлено, что у пациентов с хронической почечной недостаточностью ($n = 39$, СКФ < 45 мл/мин* $1,73$ м²) после РД значимо снижается уровень протеинурии через 1 – 3 – 6 - 12

месяцев (на 4,9 – 8,9 - 14,9 - 16,9 мг/дл) по сравнению с группой контроля (n=38) на медикаментозном лечении (1,1 - +0,9 - +1,5 - +4,5 мг/дл, P<0,05) [233]. Данные единичны, с малым числом объектов исследований и часть из них проведены у пациентов не европеоидной расы.

Исследований церебропротективных эффектов РД практически нет. В НИИ кардиологии г. Томска впервые был проведен анализ результатов МРТ исследований ГМ у 43 пациентов смешанной группы (пациенты РАГ и сахарным диабетом 2 типа), где оценивались качественные и количественные параметры МРТ-признаков внутричерепной гипертензии, нарушения ликвородинамики и участков цереброваскулярной ишемии [162]. Исходно были диагностированы признаки нарушения ликвородинамики у 95% пациентов, внутричерепной гипертензии у 95,6%, феномен лейкоареоза у 88,2%, фокальные повреждения ГМ у 100% и лакунарные инфаркты у 18% пациентов. Через 6 месяцев после РД число пациентов с нарушением ликвородинамики уменьшилось на 34%, происходило перераспределение пациентов по степени выраженности лейкоареоза, не изменялось число лакун и фокальных повреждений вещества ГМ. В данном исследовании сопоставления структурных изменений ГМ с нарушением ЦВР и их динамикой после РД в группе пациентов с РАГ без сахарного диабета - не проводилось. На сегодняшний день все исследователи единодушны во мнении, что требуются доказательные клинические исследования органопротективных эффектов процедуры РД.

Таким образом, изучение безопасности снижения АД для головного мозга на фоне медикаментозного лечения и транскатетерной радиочастотной денервации почечных артерий, определение предикторов эффективности процедуры, а так же оценка влияния РД на структурно-функциональные изменения головного мозга, сердца, почек и реактивность сосудов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией, потенциальных возможностей коррекции нарушений ЦВР и органопротективных эффектов, актуально, необходимо и ожидаемо для широкого внедрения новых технологий в клиническую практику.

Поэтому, нами было запланировано и проведено многофакторное исследование системы мозгового и периферического кровотока у больных с АГ в разных ее стадиях и в сочетании с различными факторами риска и некоторыми особыми формами АГ, как например АГ у пациентов молодого возраста в самом начале развития гипертензивного синдрома, при преходящем и устойчивом синдромах гипертензии, у пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий и предшествующим анамнезом АГ, АГ в сочетании с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ и у больных с резистентной формой АГ, которые являются основными «поставщиками» большого числа ССО. А так

же исследования безопасности, эффективности и органопротективных возможностей современной антигипертензивной терапии и нового метода лечения АГ - радиочастотной денервации почечных артерий.

Результаты. Современная методика исследования цереброваскулярной реактивности заключается в оценке значений ЛСК в мозговых артериях исходно и во время проведения нагрузочных проб, активирующих метаболический и/или миогенный механизмы регуляции, с последующим расчетом коэффициентов и индексов реактивности, отражающих положительный или отрицательный сдвиг параметров мозгового кровотока во время воздействия. Золотым стандартом считается использование в качестве стимулов, воздействующих на метаболический механизм

ЦВР - кислорода и двуокиси углерода, вследствие их физиологичности и безопасности.

Всем здоровым добровольцам были проведены предварительные обязательные и дополнительные экстра- и интракраниальные исследования сосудов ГМ с обеих сторон. Обязательные исследования включали доплерографию: дистальных отделов плечеголовных стволов, проксимальных отделов подключичных артерий, общей и внутренней сонных артерий (от устья до входа в череп), проксимальных отделов наружных сонных артерий, V1-2 сегментов позвоночных артерий, всех отделов мозговых артерий Виллизиева круга с оценкой симметричности кровотока. Дополнительные исследования включали доплерографию надблоковых артерий, яремных вен и вен позвоночного сплетения с обеих сторон. У 44 ЗД были получены качественные симметричные изображения МК. 4 человека были исключены из исследования из-за плохой переносимости ингаляций, у 4-х – не удалось получить качественное изображение МК. У 1 ЗД была выявлена исходная существенная асимметрия МК, и у 1 ЗД выявлен бессимптомный тромбоз вен позвоночного сплетения. ЗД, включенные в исследование, были разделены по возрасту на 3 группы: 1 группа - 20-30 лет ($24,15 \pm 1,68$, $n=14$), 2 группа - от 30 до 40 лет ($35,30 \pm 2,75$, $n=13$) и 3 группа - старше 40 лет ($47,75 \pm 5,74$, $n=17$).

До начала исследования у каждого испытуемого, находящегося в положении лежа на спине, измеряли исходный уровень артериального давления и учета влияния колебаний АД на мозговой кровоток при проведении нагрузочных проб. Исходный уровень систолического артериального давления (САД₀) в 1-й группе составлял 121,8 (114,2-132,6), во 2-й – 123,4 (115,1-135,02) и в 3-й – 121,5 (113,9-134,7) мм рт. ст.

С целью обеспечения постоянной концентрации подаваемой газовой смеси в дыхательной системе испытуемого и, как следствие, плавного нарастания парциального напряжения кислорода в артериальной крови (РаО₂) или парциального напряжения

углекислого газа в артериальной крови (P_aCO_2), при проведении исследования пациент поддерживал привычный ритм и глубину дыхания. Для этого, в течение 2 минут, с помощью волюметра, измеряли исходные показатели внешнего дыхания – частоту (ЧД), дыхательный объем (ДО) и минутную вентиляцию легких (МВЛ). Полученные параметры вентиляции каждого испытуемого использовали как целевые при проведении тестов. В 1-й группе ЧД составляла $13,4 \pm 2,2$ дыхательных движений в 1 минуту, ДО - $430,77 \pm 107,12$ мл, МВЛ – $7654,78 \pm 1070,75$ мл, во 2-й группе – $12,1 \pm 2,3$ в 1 мин, $445,00 \pm 96,68$ мл, $6719,5 \pm 868,19$ мл и в 3-й – $13,4 \pm 2,5$ в 1 мин, $394,13 \pm 74,94$ мл и $5297,11 \pm 410,12$ мл при допустимом уровне значимости различий для каждого парного сравнения $< 0,01$, α был всегда $> 0,05$ для сравниваемых параметров 3-х групп.

В течение всего исследования у всех испытуемых производили непрерывную запись электрокардиограммы, мониторировали артериальное давление и частоту дыхания. Общее время исследования составляло 20-25 минут.

Локация через темпоральное окно точно соответствовала абсолютному значению СК в СМА, так как угол между вектором потока крови и направлением ультразвукового датчика был близок к нулю.

При транскраниальной доплерографии СМА оценивали качественные показатели: характер доплеровского сигнала, форму доплерограммы,

распределение частот по доплерограмме, направление кровотока и исходные количественные характеристики мозгового кровотока: максимальную (пиковую) систолическую скорость кровотока (V_{ps0}), конечную диастолическую скорость (V_{ed0}) и усредненную по времени максимальную скорость кровотока ($TAMX0$). В 1 группе были определены следующие показатели: $V_{ps0} = 90,26 \pm 13,06$ см/с, $V_{ed0} = 40,94 \pm 5,97$ см/с, $TAMX0 = 61,95 \pm 8,39$ см/с, во 2 группе – $V_{ps0} = 82,02 \pm 17,97$ см/с, $V_{ed0} = 39,61 \pm 7,55$ см/с, $TAMX0 = 53,88 \pm 11,24$ см/с и в третьей – $V_{ps0} = 75,86 \pm 10,34$ см/с, $V_{ed0} = 37,66 \pm 7,30$ см/с, $TAMX0 = 48,21 \pm 7,38$ см/с $p = 0,09$, $p = 0,24$, $p = 0,13$ (для $TAMX0$), соответственно.

В процессе исследования были выделены 3 фазы изменения скорости мозгового кровотока:

Начальная фаза - стабильная фаза мозгового кровотока перед началом исследования, до предъявления нагрузочных стимулов,

Фаза резерва – отрицательная или положительная фаза изменения скорости мозгового кровотока в течение гипероксии (рис.2А) или гиперкапнии (рис.2Б)

Фаза ауторегуляции - восстановительная фаза, которая начиналась после прекращения ингаляции газов (нагрузочных стимулов) и длилась до восстановления исходных параметров МК. На рисунках представлены доплерограммы кровотока в М I

сегменте СМА при проведении гипероксического и гиперкапнического нагрузочного тестов, отражающие нормальную цереброваскулярную реактивность.

Допплерографические характеристики кровотока в СМА здоровых добровольцев при проведении гипероксического нагрузочного теста. Для оценки ЦВР при гипероксии, с помощью ротаметрических дозиметров прибора, устанавливали газоток O₂ в литрах в минуту в соответствии с результатами измерения дыхательного объема или минутной вентиляции легких. Парциальное содержание кислорода (FiO₂) в подаваемой газовой смеси составляло 100%.

Методом пульсоксиметрии контролировали насыщение крови кислородом (SpO₂) на уровне 99–100%.

Количественные характеристики скоростных показателей так же изменялись в интервале 1-2 мин. ингаляции, после чего кровоток стабилизировался (Таблица 37).

Таблица 37 – Относительные изменения линейной скорости кровотока (%) в СМА добровольцев различных возрастных групп при гипероксическом тесте

Время ингаляции	1 группа (20 - 30 лет)	2 группа (30 - 40 лет)	3 группа (>40 лет)
1 мин	-8,1±1,2*	-10,3±2,1*	-7,9±0,9*
2 мин	-19,5±4,6*	-20,4±3,5*	-19,2±3,2*
3 мин	-18,4±2,8*#	-17,1±3,1*#	-16,6±4,1*#
4 мин	-16,7±2,7*#	-16,4±2,5*#	-18,5±3,6*#

Примечание - статистически значимые различия отмечены: * - p<0,01 при сравнении с исходными значениями; # - p>0,05 при сравнении со значениями на 2-й минуте и далее при продолжении ингаляций.

Скоростные показатели кровотока СМА в 1 группе через 2 минуты ингаляции 100% O₂ составляли: Vps₂=75,37±12,26 см/с, Ved₂=34,04±4,03 см/с, ТАМХ₂=52,06±7,63 см/с, во второй группе – Vps₂=67,88±13,88 см/с, Ved₂=31,75±6,12 см/с, ТАМ₂=44,05±7,20 см/с, в третьей группе – Vps₂=62,57±9,41 см/с, Ved₂=31,02±7,32 см/с, ТАМХ₂=38,89±7,59 см/с и достоверно отличались от исходных данных; для всех значений - p<0,05.

К 4 минуте проведения гипероксического нагрузочного теста (через 2 минуты после прекращения подачи 100% O₂) практически все показатели МК вернулись к исходным значениям. В 1 группе величина показателей составляла: Vps₄=86,16±11,72 см/с, Ved₄=37,81±5,70 см/с, ТАМХ₄=50,77±10,56 см/с, во второй группе - Vps₄=74,17±16,29 см/с, Ved₄=30,19±5,82 см/с, ТАМ₄=46,78±9,98 см/с и в третьей группе - Vps₄=71,56±10,32 см/с, Ved₄=34,33±7,49 см/с, ТАМХ₄=45,71±8,27 см/с. Динамика относительного изменения ЛСК СМА при проведении функционального

гипероксического нагрузочного теста, выраженная в процентах от исходной скорости кровотока, представлена на графиках (рисунок 36).

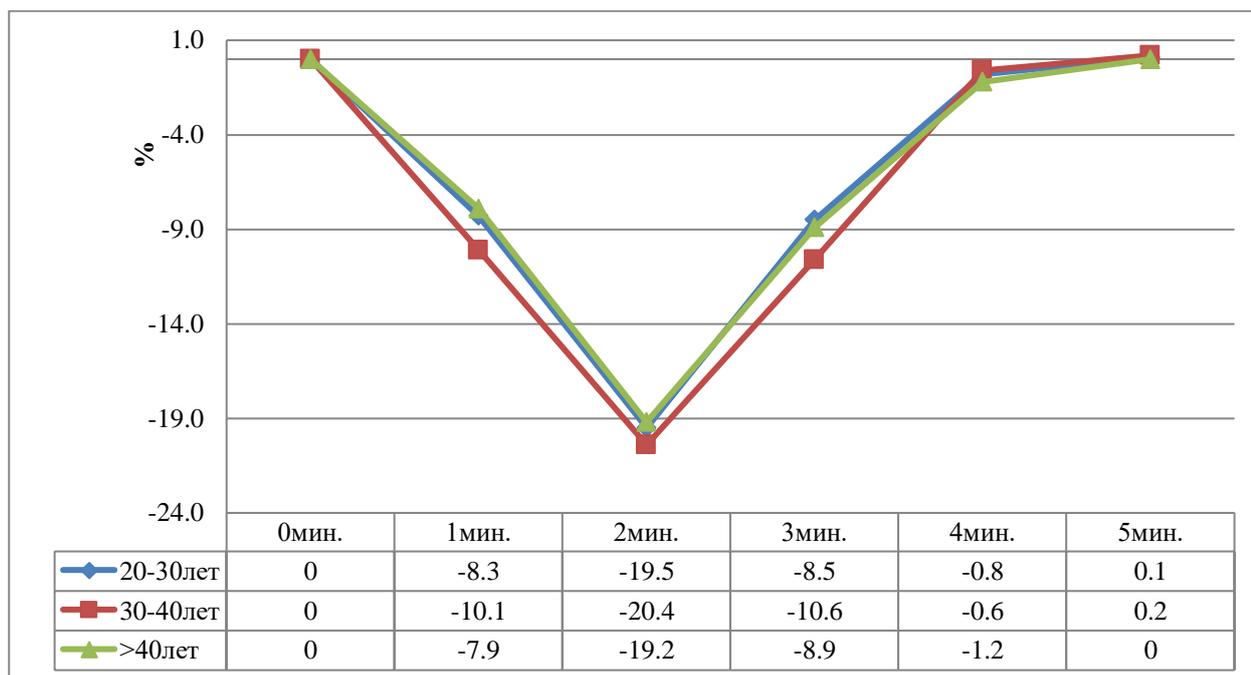


Рисунок 36 – Относительное изменение линейной скорости кровотока (ТАМХ), выраженное в процентах, в средней мозговой артерии при проведении функционального гипероксического нагрузочного теста

Следует отметить, что уровень артериального давления во всех возрастных группах и контрольных точках не имел достоверных различий, следовательно, не оказывал существенного влияния на редукцию мозгового кровотока. В 1 группе уровень АД на этапах исследования составлял: САД₀=126,77±10,43, САД₂=122,85±7,26, САД₅=124,00±7,77; во второй группе - САД₀=119,5±5,02, САД₂=116,80±9,68, САД₅=115,30±7,57; и в третьей группе - САД₀=120,46±8,20, САД₂=117,40±8,81, САД₅=117,28±11,22 мм рт. ст. (p>0,05).

Допплерографические характеристики кровотока в СМА здоровых добровольцев при проведении гиперкапнического нагрузочного теста. Исследование вазодилатации и способности мозговых сосудов к увеличению кровотока проводили с помощью гиперкапнического нагрузочного теста. Контрольные точки исследования были установлены аналогично описанному выше гипероксическому тесту. Ротаметрическим дозиметром устанавливали газоток CO₂ (л/мин) в соответствии с результатами измерения МВЛ. Парциальное содержание двуокиси углерода во вдыхаемой смеси (FiCO₂) устанавливали равным 4 об.%.

Изменения показателей мозгового кровотока (ЛСК, вазодилаторных компонентов и систоло-диастолических показателей) при ингаляции двуокиси углерода (FiCO₂=4%),

характеризующие ЦВР и восстановление показателей МК до исходных значений после прекращения подачи CO₂ – ауторегуляция МК, представлены в таблице 38.

Таблица 38 – Параметры линейной скорости кровотока средней мозговой артерии при проведении гиперкапнического нагрузочного теста

Параметры	1 группа (20 - 30 лет)	2 группа (30 - 40 лет)	3 группа (>40 лет)
Vps ₀ (см/с)	82,99±12,66	68,02±14,74	68,13±10,78
Vps ₂ (см/с)	129,06±15,03*	108,83±13,84*	102,58±16,88*
Vps ₄ (см/с)	86,80±15,45	69,71±15,4	71,30±10,31
Ved ₀ (см/с)	38,19±5,26	31,46±5,39	31,44±4,23
Ved ₂ (см/с)	78,39±8,09*	62,44±9,33*	58,82±10,55*
Ved ₄ (см/с)	39,95±5,88	32,36±6,85	32,70±6,15
TAMX ₀ (см/с)	54,67±9,91	43,39±8,61	44,31±9,20
TAMX ₂ (см/с)	87,44±13,26*	72,67±11,46*	60,42±8,21*
TAMX ₄ (см/с)	62,66±10,83	47,65±10,13	44,07±9,7
RI ₀	0,54±0,09	0,54±0,07	0,54±0,06
RI ₂	0,39±0,08*	0,43±0,09*	0,43±0,07*
RI ₄	0,54±0,10	0,54±0,18	0,54±0,10
S/D ₀	2,17±0,11	2,16±0,12	2,17±0,21
S/D ₂	1,65±0,05*	1,74±0,24*	1,74±0,22*
S/D ₄	2,17±0,29	2,15±0,21	2,18±0,31

Примечания – 1 Vps - максимальная (пиковая) систолическая скорость кровотока; Ved - конечная диастолическая скорость; TAMX – усредненная по времени максимальная скорость кровотока; RI – резистивный индекс; S/D – систоло-диастолическое соотношение ЛСК; 0;2;4 – контрольные точки (время исследования в мин); 2 * - p<0,05 при сравнении 3-х возрастных групп.

Критерии и диапазон нормальных значений цереброваскулярной реактивности. Критерии и диапазон нормальных значений, предлагаемые для оценки цереброваскулярной реактивности, были определены на основании интерпретации результатов применения разработанной комплексной методики у здоровых добровольцев трех возрастных групп: 20-30 лет, 30-40, и старше 40 лет. Были определены пороговые значения показателей кровотока в СМА, обеспечивающие нормальное состояние цереброваскулярной реактивности.

В условиях гипероксии не было выявлено значимых различий параметров ЦВР между группами в изучаемых возрастных диапазонах. Отмечается лишь некоторое

ускорение фазы резерва и ауторегуляции в возрасте 30-40 лет, которое не достигало статистической значимости. Полученные нами данные согласуются с исследованиями других авторов [234]. Данные некоторых исследований [186] можно соотносить с нашими результатами достаточно условно, так как эти результаты отражают значения, которые были получены при проведении пробы с форсированным дыханием (гипервентиляцией), которое приводит не только к повышению оксигенации крови (P_{aO_2}) – гипероксии, но и к выраженному снижению P_{aCO_2} – гипокапнии, что не позволяет считать возникающие изменения ЦВР результатом гипероксического теста. Данные полученные нами при проведении щадящего гиперкапнического нагрузочного теста ($F_iCO_2 4\%$) однонаправлено соотносятся с результатами, полученными при использовании аналогичных проб (ингаляции CO_2 в 5% концентрации) [188], а так же с другими исследованиями, в которых состояние гиперкапнии достигалось неингаляционными способами [88, 107, 188,].

3.1 Цереброваскулярная реактивность у пациентов с артериальной гипертензией

Целью исследования было определение состояния ЦВР при проведении нагрузочных тестов и разработка классификации цереброваскулярной реактивности у пациентов с артериальной гипертензией; изучение вариантов нарушений ЦВР в различных группах пациентов с АГ: АГ продолжительностью заболевания менее 5 лет; более 5 лет; при сочетании АГ с СОАГС и в группе пациентов с РАГ.

Исследование было выполнено в 3 этапа:

1 этап – Комплексная оценка состояния ЦВР у пациентов с артериальной гипертензией;

2 этап – Разработка классификации цереброваскулярной реактивности у пациентов с артериальной гипертензией;

3 этап – Изучение особенностей цереброваскулярной реактивности у пациентов с АГ продолжительностью менее и более 5 лет, сочетании АГ с СОАГС и пациентов с РАГ.

Комплексная оценка состояния цереброваскулярного резерва у пациентов с артериальной гипертензией. В данный анализ были включены пациенты с АГ и ЗД. Симптомокомплекс жалоб пациентов с АГ включал и отражал дисфункцию структур головного мозга в начальный период его гемодинамической недостаточности, которые, по классификации сосудистых поражений головного и спинного мозга, соответствовали диагнозу – «начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга» [176, 185]. Мы предполагали наличие недостаточности кровоснабжения ГМ, если у больного, наряду с признаками общего сосудистого заболевания (АГ, атеросклероз), имелись жалобы на

головную боль, головокружение, шум в голове, нарушение памяти, снижение работоспособности. Основанием для диагноза были сочетания более двух перечисленных жалоб, которые отмечались не менее одного раза в неделю на протяжении не менее трех последних месяцев. Наиболее распространенными жалобами были: головная боль, быстрая утомляемость, головокружение, снижение памяти, шум в голове, которые ухудшали работоспособность и качество жизни.

Таблица 39 – Клиническая характеристика пациентов

Параметры	Вся группа (n=168)	Мужчины (n=96) 57%	Женщины (n=72) 43%
Рост, см	167,6±7,8	171,9±6,5*	162,2±5,4*
Вес, кг	83,2±13,2	86,3±13,6	79,3±11,7*
Индекс массы тела (Кетле), кг/м ²	30,4±9,0	29,4±7,5	31,9±5,3
Офисное САД, мм рт.ст	162,4±29,5	161,4±28,9	163,6±30,0
Офисное ДАД, мм рт.ст	108,6±10,7	106,9±9,8	109,3±11,7
Офисная ЧСС, уд. в мин	72,3±9,8	75,0±11,0	69,2±7,4
Общий холестерин крови, ммоль/л	6,06±1,09	5,9±1,2	6,3±1,0*
Глюкоза крови, ммоль/л	4,91±0,93	5,0±0,8	4,7±0,5
Атеросклероз крупных артерий, %	12,6±7,9	14,2±8,4	15,4±7,6
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	142,6±18,6	141,8±20,5	143,1±17,8
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	92,8±12,4	92,6±13,0	92,9±10,6
Среднесуточная ЧСС, уд. в мин	71,3±7,9	71,1±9,3	71,6±6,8
Ночное снижение САД, мм рт. ст.	8,1±8,3	8,2±7,8	7,9±8,9
Ночное снижение ДАД, мм рт. ст.	9,3±7,8	9,3±7,7	9,3±8,0
Временной индекс САД, %	85,6±31,5	86,8±35,4	76,3±28,3
Временной индекс ДАД, %	78,7±27,2	79,7±30,2	75,8±24,2

Примечания: -САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, отмечены статистически значимые различия: * p<0,05.

Признаки цефалгии встречались у 84,7% пациентов с АГ. 62% пациентов имели избыточный вес, 61% - нарушения липидного спектра, но без значимого (< 50%) атеросклероза крупных артерий и без признаков нарушения углеводного обмена. Все

пациенты имели устойчивое повышение АД по данным его офисного контроля и суточного мониторирования. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 39.

В качестве контрольной группы в исследование была включена группа ЗД. При исследовании АД у ЗД были получены следующие данные: среднесуточное АД – $121,2 \pm 7,7$ / $72,2 \pm 6,4$ мм рт. ст.; среднедневное АД $130,6 \pm 6,2$ / $74,2 \pm 9,4$ мм рт. ст. При офисных измерениях АД в условиях клиники его значения составили $124/76$ мм рт. ст., 95% ДИ $119-136$ мм рт. ст. и $69-84$ мм рт. ст., соответственно.

При сравнительном исследовании у пациентов с АГ не было выявлено статистически значимых различий показателей объемной скорости кровотока (таблица 40) в экстракраниальных артериях в сравнении с контрольной группой ЗД.

При исследовании параметров ЦВР, в соответствии с представленной в предыдущем разделе нашей работы, комплексной методикой оценки цереброваскулярного резерва у пациентов с АГ были выявлены значимые изменения коэффициентов и индексов по сравнению с контрольной группой (таблица 41). Данные изменения свидетельствуют о снижении силы и скорости реакций в обеих фазах, характеризующих ЦВР – как в фазе резерва (изменения МК на предъявляемый тест), так и в фазе ауторегуляции (периоде восстановления). Также было установлено снижение вазодилаторного ответа при гиперкапнии в виде статистически значимого снижения КИ резистивного индекса.

Таблица 40 – Объемная скорость кровотока в экстракраниальных артериях в группах здоровых добровольцев и пациентов с артериальной гипертензией

Артерии	Локализация	Объемная скорость кровотока, мл/мин		p
		Группа ЗД	Группа АГ	
Общая сонная артерия	справа	$322,6 \pm 84,6$	$310,8 \pm 92,6$	0,42
	слева	$343,1 \pm 67,2$	$346,4 \pm 98,1$	0,71
Внутренняя сонная артерия	справа	$186,6 \pm 57,4$	$184,8 \pm 68,6$	0,51
	слева	$178,6 \pm 75,9$	$184,1 \pm 86,4$	0,59
Позвоночная артерия	справа	$214,4 \pm 66,4$	$212,7 \pm 55,9$	0,62
	слева	$212,7 \pm 75,3$	$224,3 \pm 68,9$	0,54

Таблица 41 – Сравнение параметров цереброваскулярной реактивности при проведении функциональных нагрузочных тестов у здоровых добровольцев и пациентов с артериальной гипертензией

Показатели	Здоровые добровольцы		Пациенты	
	O2	CO2	O2	CO2
КИСабс.	0,79±0,16	1,53±0,23	0,84±0,09#	1,24±0,23#
КИСотн., %	-21,42±1,27	52,29±13,94	-11,32±2,30#	24,29±7,92#
КИ RIотн., %	-4,59±5,12	11,17±2,74	-3,26±2,12	2,56±0,38#
ТСИ ЛСК, см/с за 1 мин	8,99±1,61	19,71±5,42	6,24±1,12*	13,12±4,46
ИВ ЛСК	1,08±0,11	0,95±0,12	0,81±0,10	0,74±0,17
СВ ЛСК, см/с за 1 мин.	2,59±0,34	26,27±4,28	1,63±0,26*	18,84±5,28
НОР, ед.	1,10-2,86	5,26-8,14	0,54-1,12#	8,56-9,03*

Примечания - O2 – гипероксический тест, CO2 – гиперкапнический тест; ЛСК – линейная скорость кровотока, КИСабс. - коэффициент изменения скорости абсолютный, КИСотн. - коэффициент изменения скорости относительный, КИ RIотн. – коэффициент изменения резистивного индекса относительный, ТСИ - тестовая скорость изменения, ИВ - индекс восстановления, СВ - скорость восстановления, НОР - нормализованный к АД ответ резерва; данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение и минимум-максимум значений; отмечены статистически значимые различия: * - $p < 0,05$ при сравнении групп ЗД и пациентов, # - $p < 0,01$.

Подтверждением информативности и преимуществ разработанной комплексной методики оценки цереброваскулярного резерва служат клинические примеры.

Пример 1. Доброволец Р., 44г, проходил обследование в клиниках НИИ кардиологии г.Томска. Неврологических жалоб не предъявлял. При исследовании мозгового кровотока по общепринятой методике – методом транскраниальной доплерографии средней мозговой артерий - были получены следующие результаты: максимальная (пиковая) систолическая скорость кровотока 107,1 см/с, конечная диастолическая скорость кровотока 54,0 см/с, средняя скорость кровотока за сердечный цикл 71,7 см/с, что соответствовало норме, но не позволяло судить о состоянии компенсаторно-приспособительных механизмов (цереброваскулярной реактивности), которые адаптируют сопротивление мозговых сосудов к меняющемуся перфузионному давлению, химизму крови и повышенной активности мозга, обеспечивая функциональную устойчивость системы мозгового кровообращения.

При исследовании цереброваскулярной реактивности в соответствии с разработанной комплексной методикой оценки ЦВР были получены следующие результаты. Гипероксическая реакция: КИСабс. O2= 0,80, КИСотн. O2=-18%, ТСИ ЛСК O2=5,1 см/с за 1 мин, ИВ ЛСК O2=1,1, СВ ЛСК O2= 2,9 см/с за 1 мин, НОР O2=0,84. ед. Гиперкапническая реакция: КИСабс. CO2= 1,35, КИСотн. CO2= 36%, индекс ТСИ ЛСК

CO₂=5,1 см/с за 1 мин, ИВ ЛСК CO₂=0,98, СВ ЛСК CO₂=12,49 см/с за 1 мин НОР CO₂=6,17 ед. Полученные данные соответствовали показателям цереброваскулярной реактивности группы ЗД старше 40 лет.

Пример 2. Пациент Л., 49 лет, проходил клиническое обследование в клиниках НИИ кардиологии г.Томска. Неврологических жалоб не предъявлял. При транскраниальной доплерографии средней мозговой артерии были получены следующие результаты: максимальная (пиковая) систолическая скорость кровотока 104,0 см./с, конечная диастолическая скорость кровотока 32,3 см./с, средняя скорость кровотока за сердечный цикл 56,2 см./с, что соответствовало норме. Компьютерная томография головного мозга не выявила органических изменений.

С целью оценки цереброваскулярной реактивности было проведено исследование в соответствии с разработанной комплексной методикой оценки ЦВР, а именно: регистрация изменения линейной скорости кровотока на фоне нагрузочных тестов и расчет коэффициентов и индексов. Были получены следующие результаты: гипероксический тест: КИСабс. O₂= 0,96, КИСотн. O₂=-3,0 %, ТСИ ЛСК O₂=4,1 см/с за 1 мин, ИВ ЛСК O₂=0,76, СВ ЛСК O₂= 1,02 см/с за 1 мин, НОР O₂=2,24. ед.; гиперкапнический тест: КИСабс. CO₂= 1,12, КИСотн. CO₂= 12%, индекс ТСИ ЛСК CO₂=5,1 см/с за 1 мин, ИВ ЛСК CO₂=0,98, СВ ЛСК CO₂=12,49 см/с за 1 мин НОР CO₂=1,24 ед. Полученные данные свидетельствовали о снижении цереброваскулярной реактивности.

Таким образом, полученные, с помощью разработанной методики, данные позволили на ранней, доклинической стадии, выявить уязвимость циркуляторно-метаболического обеспечения деятельности головного мозга при повышенной нагрузке, что дало возможность дать пациенту практические рекомендации для уменьшения риска развития нарушения мозгового кровообращения, а именно: исключить работу в экстремальных условиях (высокогорье, подводные работы); избегать нахождения в помещениях с высокой загазованностью и повышенным содержанием CO₂; проводить нормализацию АД под контролем параметров ЦВР; регулярно проходить обследование у кардиолога и невролога.

Классификация цереброваскулярной реактивности у пациентов с артериальной гипертензией. При анализе данных исследования ЦВР, у пациентов с АГ были выявлены различные типы нарушения ответных и ауторегуляторных реакций на нагрузочные тесты. При оценке коэффициентов и индексов ЦВР, обращала на себя внимание неоднородность общей выборки по параметрам: КИСотн., КИСабс., ТСИ и ИВ. Для иллюстрации, того, как были классифицированы данные параметры, на примере коэффициента

относительного изменения скорости кровотока при гипероксии, на рисунках 35-37 с этого места рисунки нумеровать по тексту по другому приведены иллюстрации этапной оценки общей выборки пациентов и каждой из совокупностей в генеральной выборке. На рисунке 37 приведены гистограммы значений КИСотн. при гипероксии, которые детально характеризуют выборку здоровых добровольцев, где 90-й процентиль, равный -19,8% (округлен до целого значения для удобства использования нормального значения на практике до -20%) принят был за крайнюю точку нормального значения КИСотн. при гипероксии.

На рисунке 38 представлены графики распределения выборки пациентов с АГ на группы по значению КИСотн. при гипероксии, демонстрирующие достоверное разделение выборки на 3 различные совокупности.

При рассмотрении, представленных на графиках характеристик каждой из совокупностей, очевидно, что по относительному изменению скорости кровотока (силе реакции ответа на предъявляемую нагрузку) пациенты распределялись на 3 группы: группа с нормальной реакцией (группа 3), соответствующая по значениям показателям КИСотн. ЗД $\leq -20\%$ ($p=0,13$ при сравнении с группой ЗД); группа со снижением ответной реакции (группа 1) - КИСотн. более -20% ($p=0,00$ при сравнении со ЗД) и группа с «извращенной» реакцией - отсутствием изменения или повышением ЛСК при гиперкапнии, где значения КИСотн. были близки к 0 ($p=0,00$ при сравнении с группой ЗД).

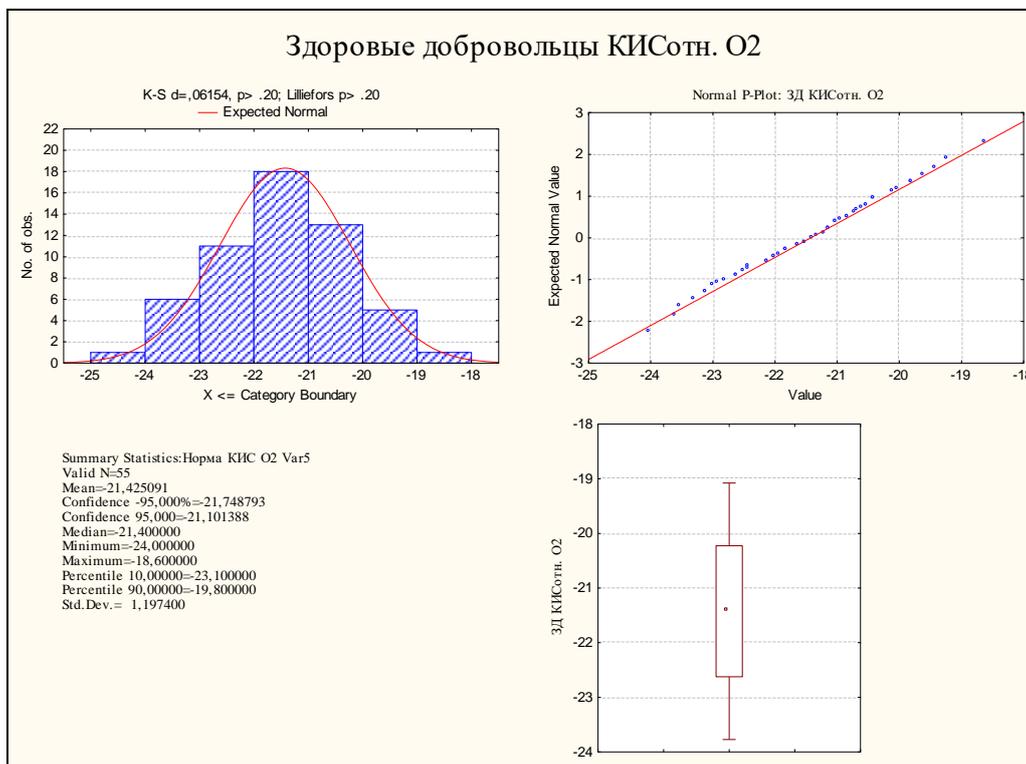


Рисунок 37 – Распределение значений относительного изменения скорости кровотока по средней мозговой артерии при гипероксии у здоровых добровольцев

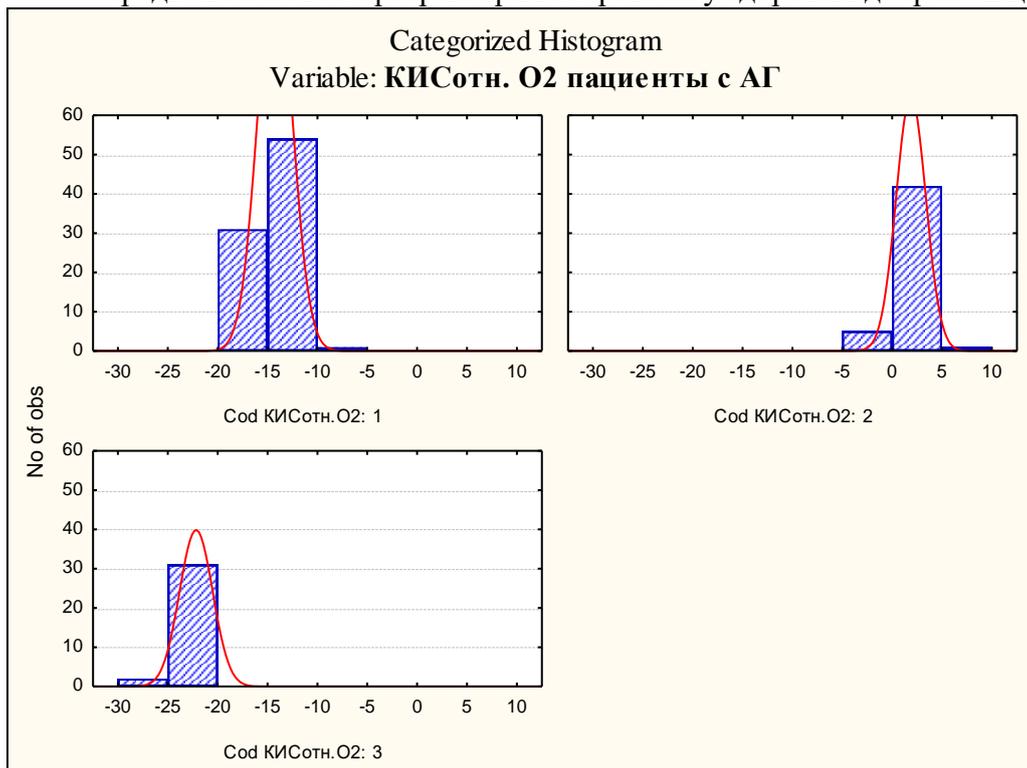


Рисунок 38 – Распределение выборки пациентов с артериальной гипертензией на группы по значению КИСотн. при гипероксии

На следующем этапе статистического анализа был проведен дисперсионный анализ между тремя группами (рисунок 39), продемонстрировавший статистически значимые различия между тремя группами $p = 0,00$.

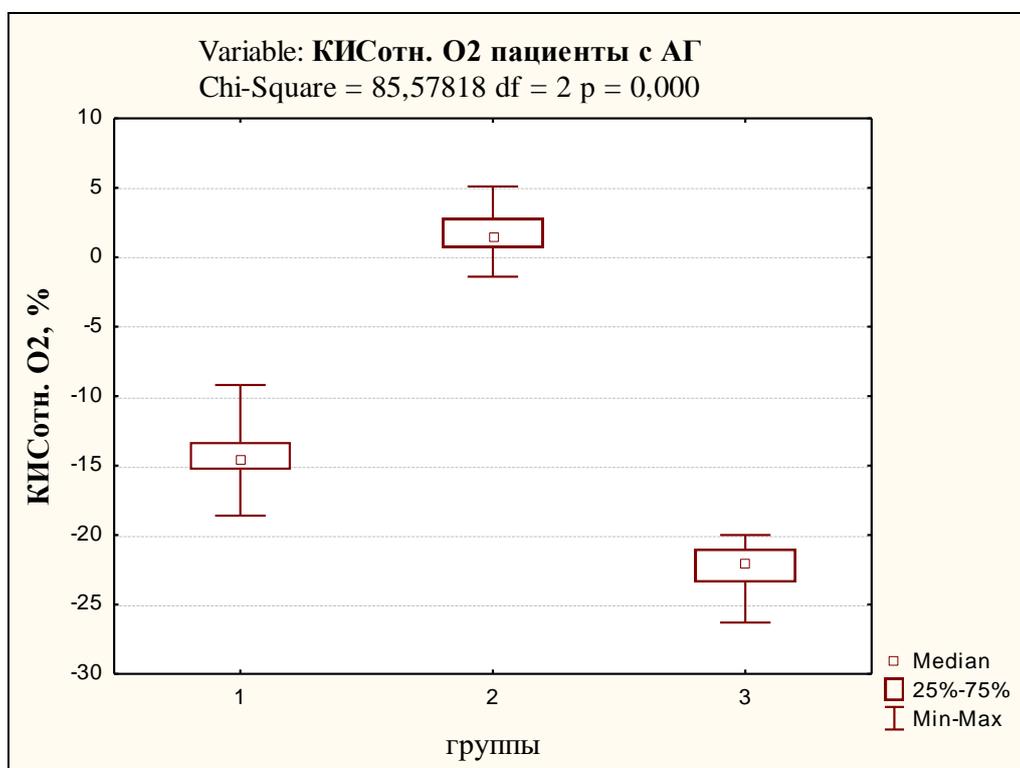


Рисунок 39 – Результаты дисперсионного анализа групп со сниженной (1), «извращенной» (2) и нормальной (3) реакциями артерий головного мозга при гипероксии у пациентов с артериальной гипертензией

Аналогично был проведен статистический анализ всех значений параметров ЦВР полученных в исследовании. Были выявлены достоверные различия показателей цереброваскулярной реактивности, что позволило разработать и предложить классификацию вариантов цереброваскулярной реактивности у пациентов с артериальной гипертензией.

А) Варианты цереброваскулярной реактивности у пациентов с артериальной гипертензией при проведении гипероксического теста:

1) Фаза резерва:

по силе реакции (абсолютному или относительному изменению скорости кровотока) (рисунок 40):

тип А – нормальная реакция (КИСотн. $\leq -20\%$),

тип В – снижение ответной реакции ($-20\% < \text{КИСотн.} < 0\%$),

тип С – «извращенная» реакция - отсутствие изменения или повышение ЛСК (КИСотн. $\geq 0\%$);

по скорости реакции:

- нормальная реакция ($\text{ТСИ ЛСК} \leq -0,12$),
- замедленная реакция ($\text{ТСИ ЛСК} > -0,12$);

2) Фаза ауторегуляции:

по периоду восстановления:

- нормальное восстановление ($\text{ИВ ЛСК} \geq 1,0$),
- замедленное восстановление ($\text{ИВ ЛСК} < 1,0$).

Б) Варианты цереброваскулярной реактивности у пациентов с артериальной гипертензией при проведении гиперкапнического нагрузочного теста:

1) Фазы резерва:

по силе реакции (абсолютному или относительному изменению скорости кровотока) (рисунок 41):

тип А – нормальная реакция ($50\% \leq \text{КИСотн.} < 70\%$),

тип В – снижение ответной реакции ($\text{КИСотн.} < 50\%$),

тип С – гиперергическая реакция - чрезмерное увеличение скорости кровотока ($\text{КИСотн.} \geq 70\%$);

по скорости реакции:

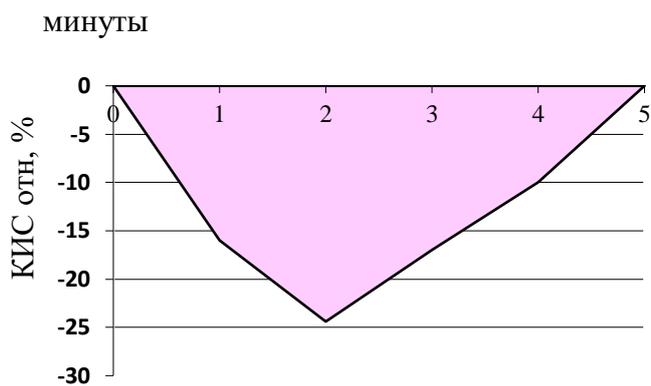
- нормальная реакция ($0,25 \leq \text{ТСИ ЛСК} \leq 0,40$),
- замедленная реакция ($\text{ТСИ ЛСК} < 0,25$),
- ускоренная реакция ($\text{ТСИ ЛСК} > 0,40$);

2) Фазы ауторегуляции:

по периоду восстановления:

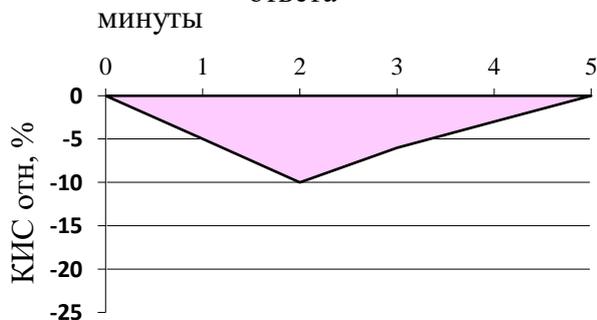
- нормальное восстановление ($\text{ИВ ЛСК} \geq 1,0$),
- замедленное восстановление ($\text{ИВ ЛСК} < 1,0$).

Гипероксический тест у пациентов с
АГ, нормальный тип



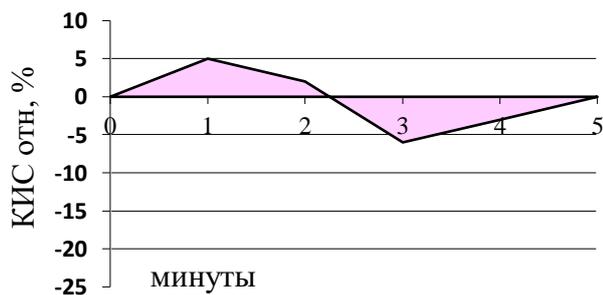
Тип А О2

Гипероксический тест у
пациентов с АГ, тип снижение
ответа



Тип В О2.

Гипероксический тест у пациентов
с АГ, тип "извращенная реакция I"



Тип С О2.

Гипероксический тест у
пациентов с АГ, тип
"извращенная реакция II"

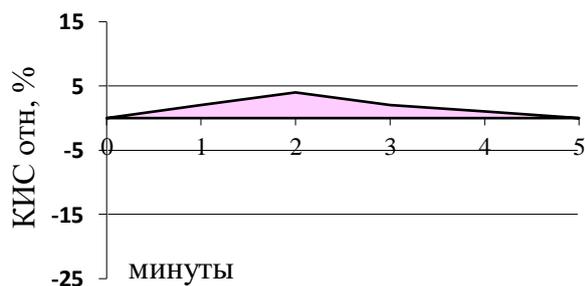
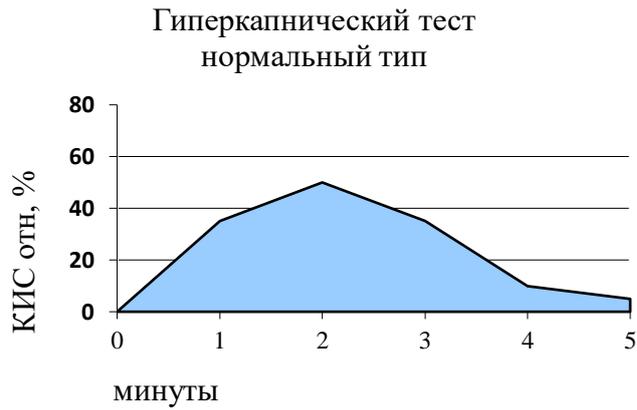
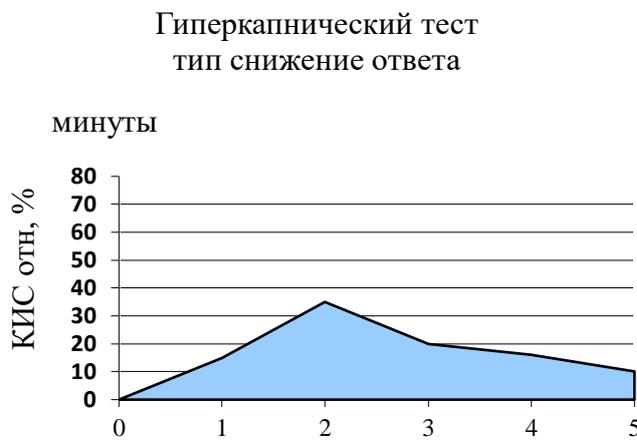


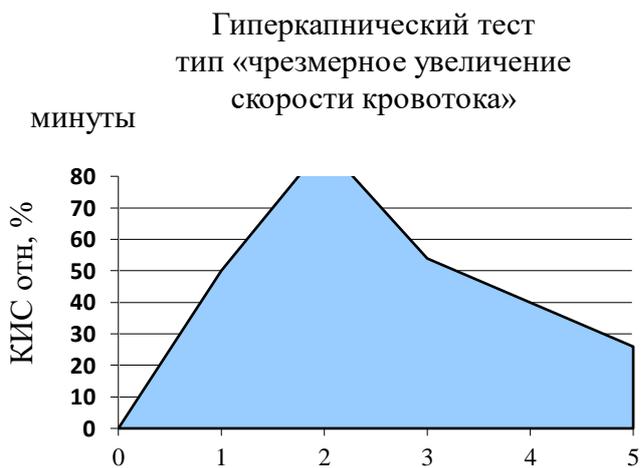
Рисунок 40 – Типы (варианты) ответов мозгового кровотока по относительному изменению ЛСК при проведении гипероксического теста у здоровых добровольцев и пациентов с ЭАГ



Тип А CO₂.



Тип В CO₂.



Тип С CO₂.

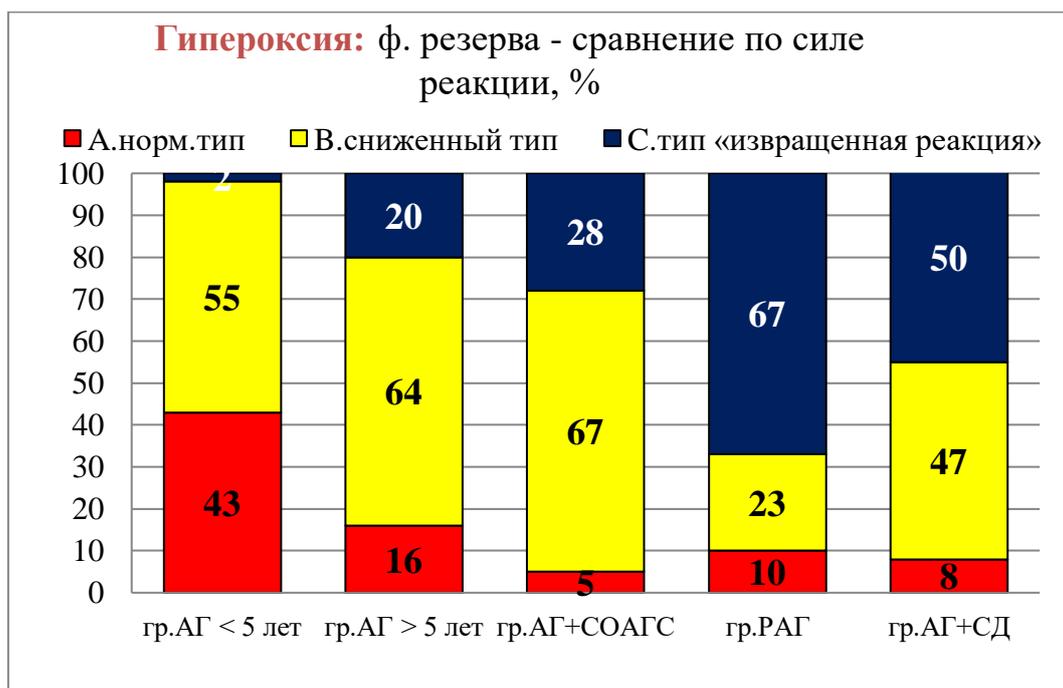
Рисунок 41 – Типы (варианты) ответов мозгового кровотока по относительному изменению ЛСК при проведении гиперкапнического теста у здоровых добровольцев и пациентов с АГ

Особенности цереброваскулярной реактивности у пациентов с разной продолжительностью заболевания, в сочетании артериальной гипертензии с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна, сахарным диабетом 2 типа и пациентов с резистентной артериальной гипертензией.

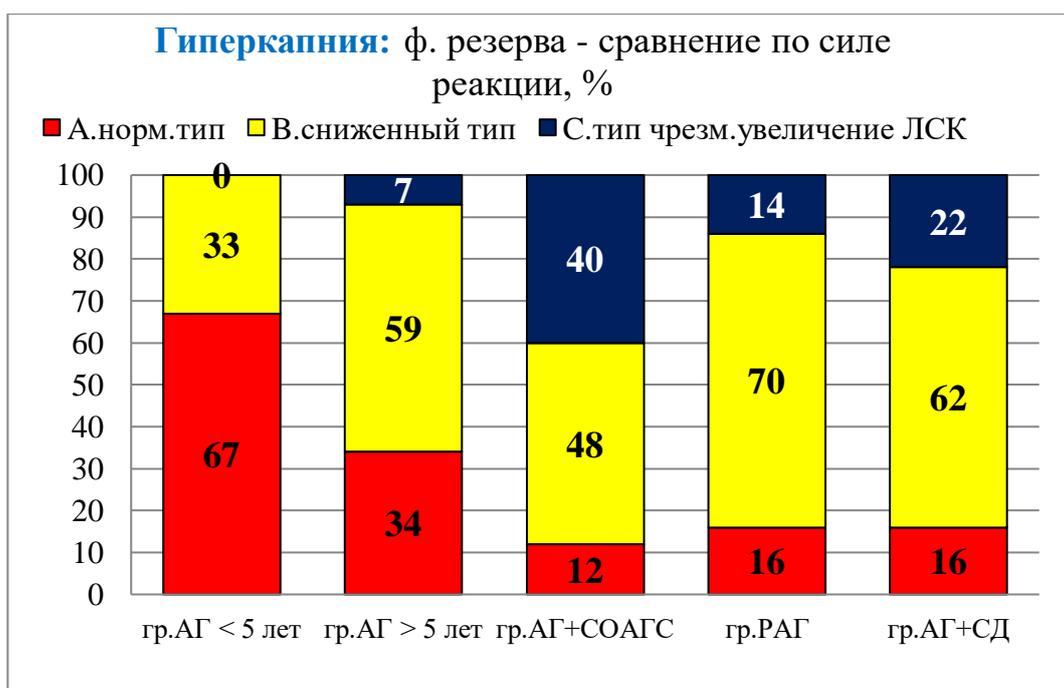
Многообразие выявленных статистически значимых изменений параметров ЦВР, разнообразие видов нарушений в различных группах побудило нас провести сравнительный анализ частоты встречаемости различных видов нарушений между группами с использованием разработанной комплексной методики оценки ЦВР и новой классификации. Пациенты с АГ, включенные в исследование (n=164) были разделены на 4 группы: пациенты с продолжительностью заболевания менее 5 лет (гр. АГ < 5 лет n=36), средняя продолжительность заболевания 2,4 (1,0; 4,8) года и более 5 лет (гр. АГ > 5 лет n=64), продолжительность 6,8 (5,0; 12,9) лет, p=0,00; группа пациентов АГ в сочетании с СОАГС (гр. АГ+СОАГС n=24), АГ в анамнезе 7,2 (5,4; 12,1) лет и группа пациентов с РАГ (гр. РАГ n=40). По возрасту группы пациентов были сопоставимы: 48,6±5,4; 49,2±8,9; 51,7±8,9 и 50,4±7,9 лет, соответственно, p=0,61.

На рисунке 42 представлены данные сравнительного анализа ЦВР по силе ответных реакций на высоте нагрузочных тестов (фаза резерва) 4-х групп пациентов с синдромом АГ, две из которых различаются по продолжительности заболевания.

При проведении гипероксического теста статистически значимо снижается процентное соотношение нормальной реакции в группе АГ > 5 лет по сравнению с группой АГ < 5 лет ($\chi^2=17,53$, p=0,000) и, соответственно, возрастает число случаев с патологическими типами реакции: не значимо увеличивается число сниженных реакций ($\chi^2=1,68$, p=0,19) и высоко значимо - «извращенных» реакций ($\chi^2=72,3$, p=0,000). При присоединении к синдрому АГ СОАГС сила ответной реакции так же меняется по сравнению с группой АГ > 5 лет: в 3 раза сокращается число нормальных реакций ($\chi^2=6,44$, p=0,011), не значимо увеличивается число случаев сниженных ($\chi^2= 0,20$, p=0,66) и «извращенных» реакций ($\chi^2= 1,75$, p=0,19). Соотношение типов ЦВР меняется количественно в иную сторону, когда АГ становится резистентной к терапии и у пациентов с наличием СД 2 типа, по сравнению с группой АГ > 5лет, где уровень АД достигал целевых значений (< 140/86 мм рт. ст.) при применении моно- или комбинированной терапии (менее 3 групп препаратов), статистически значимо возрастает число встречаемости «извращенного» типа реакции ($\chi^2= 30,50$, p=0,000 и $\chi^2= 26,60$, p=0,001) за счет значимого сокращения числа просто сниженной реакции ($\chi^2= 39,11$, p=0,000 и $\chi^2= 38,50$, p=0,000) и некоторого снижения нормальных реакций ($\chi^2= 1,59$, p=0,21 $\chi^2= 2,68$, p=0,061) соответственно.



1



2

Рисунок 42 – Сравнение параметров фазы резерва по изменению силы тестовой реакции ЦВР (классифицирующий параметр - КИСотн.) в различных группах пациентов с АГ (данные представлены в % соотношении частоты встречаемости вариантов тестовой реакции внутри группы)

1 - гипероксический тест: А. нормальный тип, КИСотн. $\leq -20\%$; В. сниженный тип, $-20\% < \text{КИСотн.} < 0\%$; С. тип «извращенная реакция», КИСотн. $\geq 0\%$;

2 – гиперкапнический тест: А – нормальный тип $50\% < \text{КИСотн.} < 70\%$; Б – тип сниженный, КИСотн. $< 50\%$; С – тип «чрезмерное увеличение скорости кровотока», КИСотн. $> 70\%$.

При гиперкапническом тесте статистически значимо снижается процентное соотношение нормальной реакции в группе АГ > 5 лет по сравнению с группой АГ < 5 лет ($\chi^2=20,48$, $p=0,000$), и соответственно возрастает число случаев с патологическими типами реакции: значимо увеличивается число сниженных реакций ($\chi^2=13,61$, $p=0,000$) и значимо «извращенных» реакций ($\chi^2=88,10$, $p=0,000$). В группе пациентов с сочетанием АГ и СОАГС сила ответной реакции также меняется по сравнению с группой АГ > 5 лет: еще в более чем в 2 раза сокращается число нормальных реакций ($\chi^2=11,03$, $p=0,001$), не значимо уменьшается число случаев сниженных ($\chi^2=2,43$, $p=0,12$) и высоко значимо - более чем в 5 раз - увеличивается число «извращенных» реакций ($\chi^2= 30,29$ Fisher exact, $p=0,000$). Количественно в иную сторону изменяется соотношение типов ЦВР, когда АГ становится резистентной к терапии или присоединяется СД 2 типа, по сравнению с группой АГ > 5 лет, где уровень АД достигал целевых значений: значимо снижается частота нормальных реакций ($\chi^2 = 8,64$, $p=0,003$ и $\chi^2 = 8,64$, $p=0,003$) за счет увеличения числа «извращенного» типа реакции ($\chi^2= 2,61$ Fisher exact, $p=0,083$ и $\chi^2 = 4,62$, $p=0,021$) и сниженной реакции ($\chi^2= 2,64$, $p=0,10$ $\chi^2= 2,49$ $p=0,21$) соответственно (рисунок 42).

Сравнительный анализ скорости тестовой реакции (рисунок 43) в фазе резерва 4-х групп пациентов с синдромом АГ, в закономерно отражает динамику силы тестовой реакции, так как логичным является то, что при снижении или увеличении скорости ответа на предъявляемый раздражитель, сила реакции меняется пропорционально. Однако не всегда скорость реакции, соответствовала силе реакции. В исследовании были выявлены случаи развития быстрой реакции, например, с максимальным ответом через 1 минуту, при этом сила реакции была сниженной. Эти два параметра – сила и скорость реакции являются взаимно дополняющими, при нормальной скорости реакции может быть значительно снижена сила реакции и, напротив, при нормальной силе реакции она может значительно запаздывать, например, достигать максимума более чем через 2 мин. соответственно нормальный ответ на тестовую нагрузку может считаться при их суммарной оценке.

При проведении гипероксического теста статистически значимо снижается процентное соотношение нормальной реакции в группе АГ>5 лет по сравнению с группой АГ<5 лет ($\chi^2=21,04$, $p=0,000$), и соответственно возрастает число случаев со сниженной скоростью. При присоединении к синдрому АГ СОАГС или у пациентов с РАГ число случаев сниженной скорости реакции возрастает по сравнению с гр. АГ>5 лет, но изменения статистически не значимы: $\chi^2=2,24$, Fisher exact $p=0,099$ и $\chi^2=1,59$, Fisher exact $p=0,147$, соответственно.

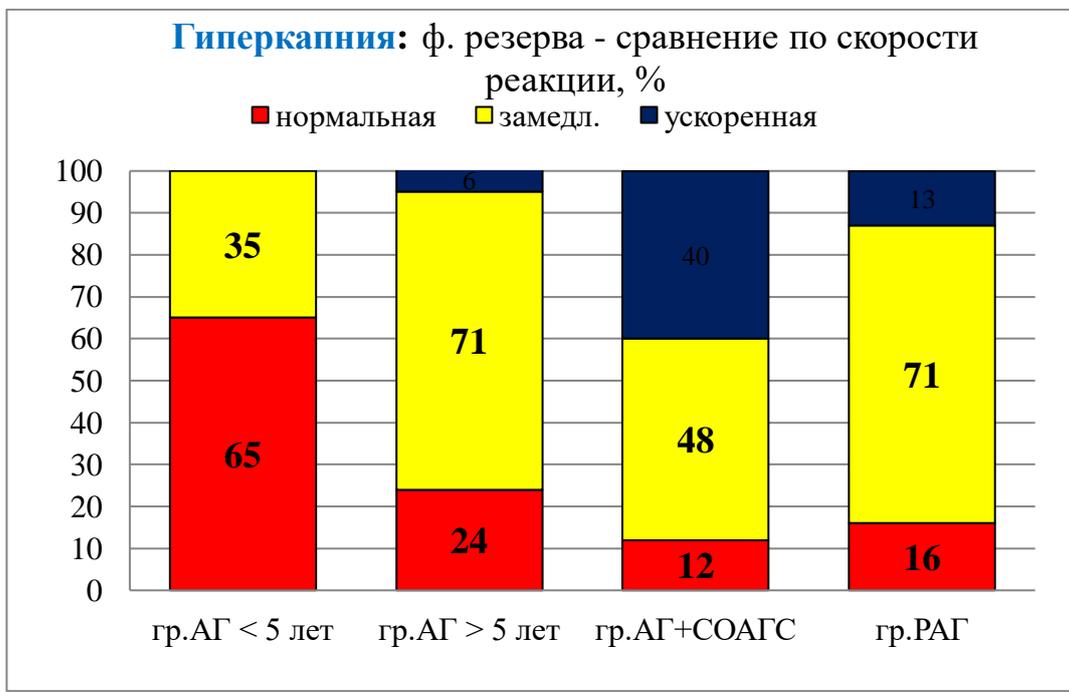
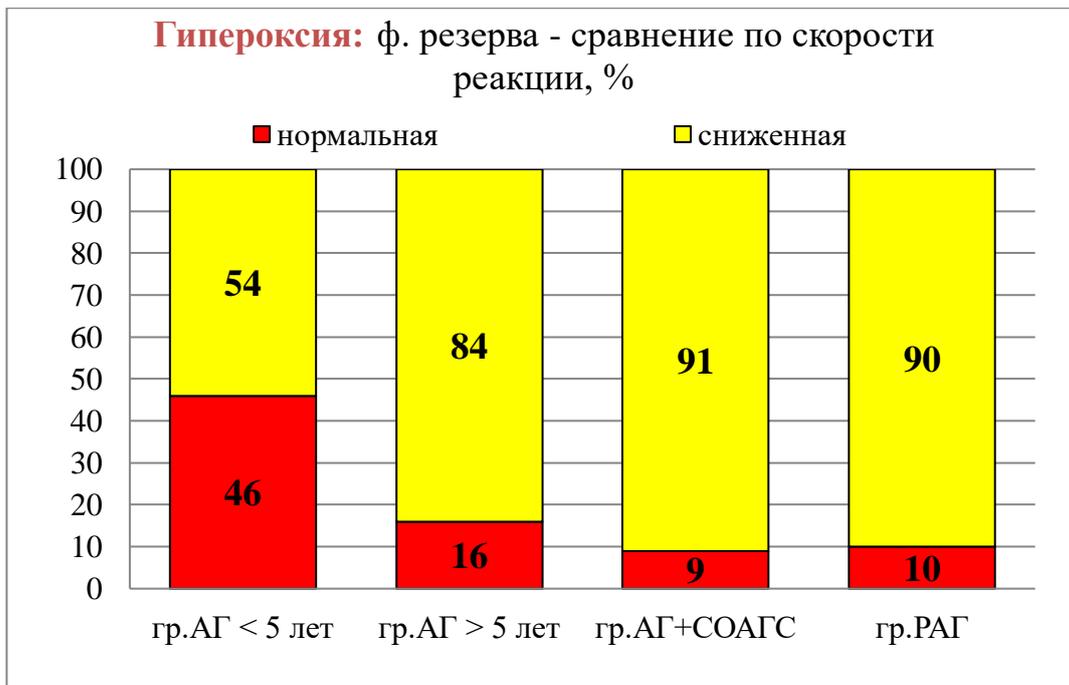


Рисунок 43 – Сравнение параметров фазы резерва по изменению скорости тестовой реакции ЦВР (классифицирующий параметр – ТСИ ЛСК) в различных группах пациентов с АГ (данные представлены в % соотношении типов тестовой реакции внутри группы)

1 - гипероксический тест: -нормальная реакция ТСИ ЛСК $\leq -0,12$; замедленная реакция (ТСИ ЛСК $> -0,12$);

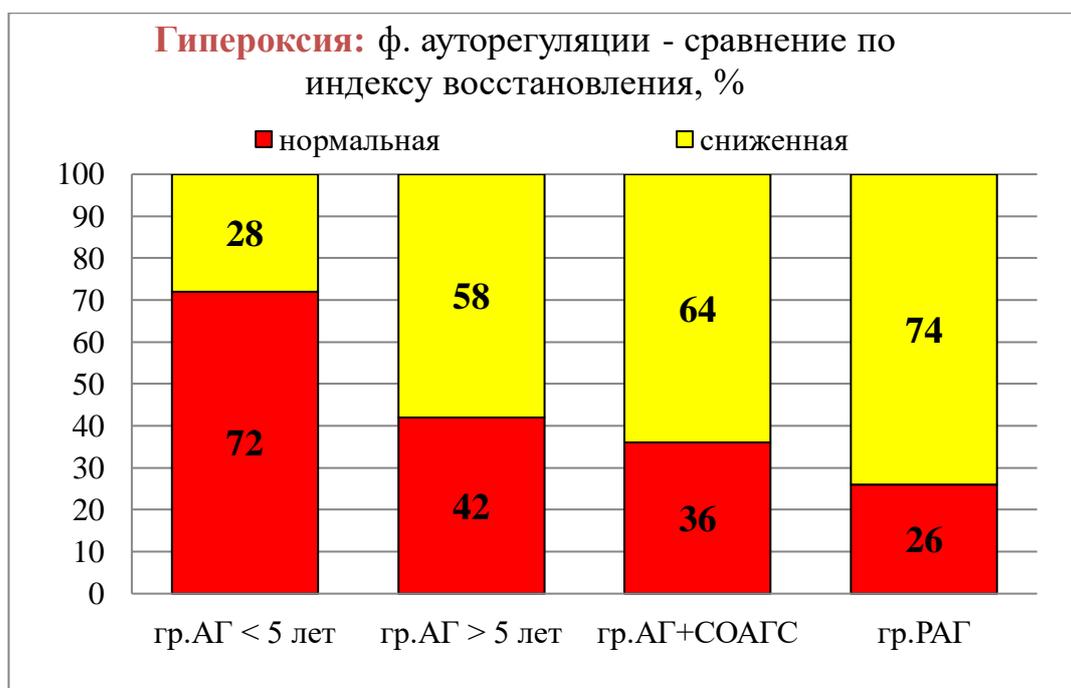
2 – гиперкапнический тест: нормальная реакция $0,25 \leq \text{ТСИ ЛСК} \leq 0,40$; замедленная реакция ТСИ $< 0,25$; ускоренная реакция ТСИ ЛСК $> 0,40$.

При гиперкапническом тесте высоко статистически значимо снижается процентное соотношение нормальных скоростных реакций в группе АГ>5 лет по сравнению с группой АГ<5 лет ($\chi^2=34,03$, $p=0,000$), и соответственно возрастает число случаев с патологическими типами реакции: значимо увеличивается число сниженных реакций ($\chi^2=5,04$, $p=0,005$) и появляются пациенты с «ускоренным» типом реакций ($\chi^2=92,01$, $p=0,000$). В группе пациентов с сочетанием АГ СОАГС сила ответной реакции также меняется по сравнению с группой АГ > 5 лет: в 2 раза сокращается число реакций с нормальной скоростью ($\chi^2=4,88$, $p=0,027$), значимо уменьшается число случаев сниженной скорости ($\chi^2= 10,98$, $p=0,001$) и высоко значимо - более чем в 5 раз - увеличивается число ускоренных реакций ($\chi^2= 32,64$, Fisher exact $p=0,000$). В группе пациентов с РАГ, по сравнению с группой АГ > 5лет, где уровень АД достигал целевых значений, снижается частота нормальных реакций ($\chi^2= 2,0$, $p=0,157$) за счет увеличения числа ускоренной скорости реакции (в 2 раза) ($\chi^2= 68,82$, $p=0,000$) без изменения числа реакций со снижением скорости ($\chi^2= 0,00$, $p=1,0$).

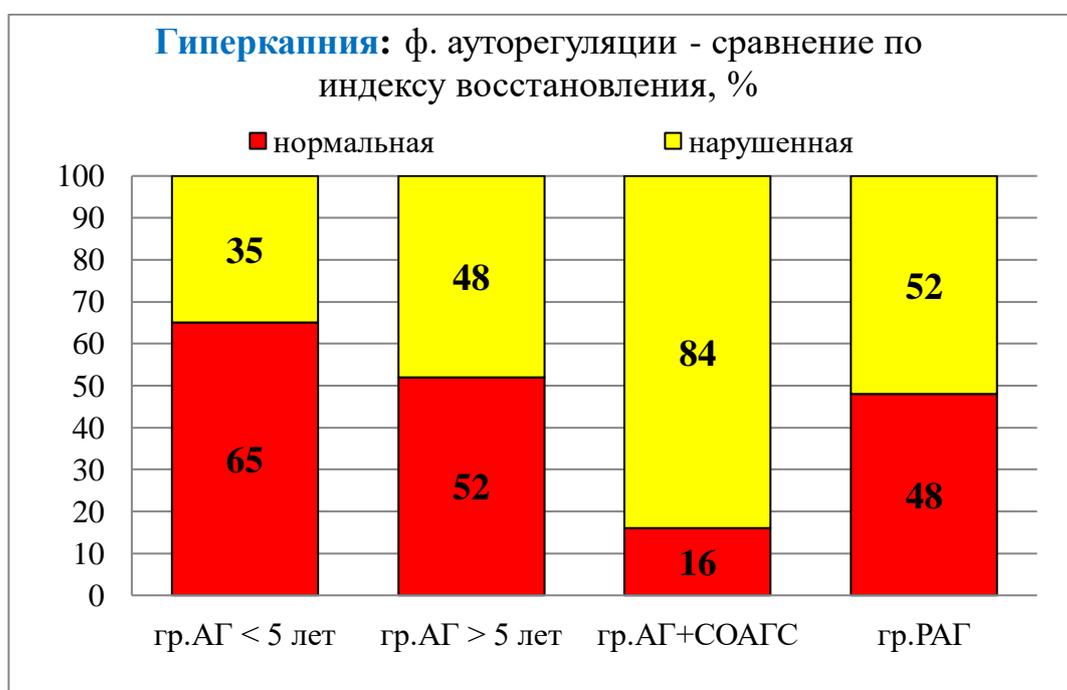
При сравнительном анализе параметров постнагрузочного восстановления МК (фаза ауторегуляции) (рисунок 44) выявлено нарушение ауторегуляторных процессов во всех 4-х группах со значимым увеличением числа нарушений восстановительной реакции.

При проведении гипероксического теста статистически значимо снижается процентное соотношение нормальной реакции в группе АГ > 5 лет по сравнению с группой АГ<5 лет ($\chi^2=18,36$, $p=0,000$). В группе пациентов с сочетанием АГ и СОАГС, а так же в группе РАГ число случаев нормальной ауторегуляторной реакции ниже по сравнению с группой АГ > 5 лет: не значимо в группе СОАГС ($\chi^2=0,76$, $p=0,74$) и значимо в группе РАГ ($\chi^2=14$, $p=0,000$).

При оценке результатов гиперкапнического теста установлено статистически значимое снижение процентного соотношения нормальных восстановительных процессов фазы ауторегуляции в группе АГ > 5 лет по сравнению с группой АГ<5 лет ($\chi^2=3,48$, $p=0,042$). При присоединении к синдрому АГ СОАГС частота встречаемости нарушений ауторегуляторной фазы ЦВР значительно увеличивается (более чем в 3 раза) по сравнению с группой АГ > 5 лет ($\chi^2=28,88$, $p=0,000$). В группе пациентов с РАГ, по сравнению с группой АГ > 5лет, где уровень АД достигал целевых значений, снижается частота нормальных реакций ($\chi^2= 0,32$, $p=0,57$) и они значимо хуже по сравнению с группой АГ < 5 лет ($\chi^2= 5,88$, $p=0,015$).



1



2

Рисунок 44 – Сравнение параметров фазы восстановления по изменению силы ауторегуляторной реакции ЦВР, (классифицирующий параметр – ИВ ЛСК) в различных группах пациентов с АГ (данные представлены в % соотношении типов тестовой реакции внутри группы)

1 - гипероксический тест: -нормальное восстановление (ИВ ЛСК $\geq 1,0$); замедленное восстановление (ИВ ЛСК $< 1,0$);

2 – гиперкапнический тест: нормальное восстановление (ИВ ЛСК $\geq 1,0$); замедленное восстановление (ИВ ЛСК $< 1,0$).

На данный момент представлено убедительное количество исследований демонстрирующих, что пациенты с АГ в сочетании с СОАГС и пациенты с РАГ наиболее подвержены риску ССО и данные группы рассматриваются, как более тяжелые в клиническом плане. Выявленное в нашем исследовании увеличение частоты встречаемости нарушений ЦВР в группах СОАГС и РАГ по сравнению с группой АГ может служить объяснением увеличения частоты инсультов в этих группах, особенно для пациентов с «извращенными» типами реакций (ускоренной при гиперкапнии и противоположно-направленной при гипероксии), так как они были ассоциированы с более высокими уровнями АД и нарушениями суточного ритма.

Так как комплексная оценка ЦВР, а также изучение частоты и вида нарушений ЦВР в исследуемых группах ранее не проводились, и приведенные выше данные являются абсолютно новыми, необходимы проспективные наблюдения для определения значимости выявленных изменений ЦВР в формировании риска развития ССО.

Заключение. Суммируя все сказанное выше, в данном фрагменте исследования было установлено, что у пациентов с АГ определяются значимые изменения коэффициентов и индексов ЦВР по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев - снижение силы и скорости реакций в обеих фазах, характеризующих ЦВР – как в фазе резерва, так и в фазе ауторегуляции. У пациентов с АГ были выявлены различные типы нарушения ответных и ауторегуляторных реакций на нагрузочные тесты. На основании интерпретации коэффициентов и индексов цереброваскулярной реактивности была разработана классификация ЦВР, учитывающая не только изменения ЛСК, но и скорость ответа артерии на предъявляемый тест, и критерии оценки фазы ауторегуляции. При сравнительном анализе ЦВР в группах пациентов с различной длительностью АГ, РАГ и сочетании АГ с СОАГС было установлено, что в каждой из этих групп определялся целый комплекс нарушений ЦВР касающийся, как фазы изменения МК в ответ на нагрузочные тесты гипероксии или гиперкапнии, так и фазы восстановления после прекращения действия нагрузочных стимулов. Частота встречаемости патологических реакций цереброваскулярного резерва и ауторегуляции возрастала от группы АГ с длительностью заболевания менее 5 лет к группам: АГ более 5 лет, при сочетании АГ с СОАГС и РАГ.

3.2 Состояние цереброваскулярной реактивности и ауторегуляции кровотока в периферических артериях у пациентов с резистентной формой артериальной гипертензии

Для проведения данного раздела исследования был проведен скрининг 135 пациентов с РАГ, находящихся на лечении в клиниках НИИ кардиологии. Из исследования были исключены: 43 пациента с сахарным диабетом, 10 пациентов с документированными нарушениями мозгового кровообращения в бассейне СМА, 9 человек со значимой асимметрией кровотока или неудовлетворительной визуализацией СМА, отсутствием данных СМАД.

Таким образом, в исследование было включено 73 пациента с резистентной артериальной гипертензией на фоне комбинированной фармакотерапии. Данная группа пациентов представляла отдельный объект исследования, так как оценку реактивности артерий проводили на фоне текущего многокомпонентного лечения. В исследование, одобренное Этическим Комитетом и утвержденное на заседании ученого совета ФГБНУ «НИИ кардиологии» г. Томска, включались пациенты, подписавшие дополнительное добровольное информированное согласие для участия в проспективных исследованиях NCT01499810 и NCT02667912 и по протоколу Global SYMPLICITY Registry NCT01534299 (www.ClinicalTrials.gov). Группа сравнения состояла из 18 здоровых добровольцев, соответствующих по возрасту и полу.

В группах пациентов и ЗД не было выявлено значимых различий по данным антропометрии: средний возраст исследуемых групп пациентов РАГ и ЗД составлял $52,1 \pm 8,9$ и $48,7 \pm 10,2$ лет, $p=0,12$; индекс массы тела (ИМТ) – $32,9 \pm 6,2$ и $29,8 \pm 5,2$ кг/м², $p=0,29$. В среднем пациенты принимали 4,0 группы антигипертензивных препаратов, включая диуретик. В группу входили пациенты с высокой степенью гипертензии, без нарушения функции почек и умеренным нарушением ДФ ЛЖ на фоне сформировавшейся гипертрофии левого желудочка. Следует отметить, что данная группа пациентов характеризовалась высокой распространенностью факторов риска ССО и обширным диапазоном поражений органов мишеней. В частности, избыточная масса тела наблюдалась у 74% пациентов, ГЛЖ была выявлена у 60% пациентов: у 27% мужчин ($n=20$) и 33% женщин ($n=24$); утолщение ИМК – у 86,6%; с формированием атеросклероза СА – 65,9%; верифицированная ИБС – 27%; инфаркты миокарда в анамнезе – 4%; признаки ХПН легкой степени - 6,8%. Общая характеристика параметров пациентов, анализируемой группы представлена в таблице 42, объемная скорость кровотока в экстракраниальных артериях – в таблице 43.

Таблица 42 – Клиническая характеристика пациентов с РАГ

Параметры	Группа РАГ
Количество принимаемых групп медикаментов, шт.	4,0 (3; 7)
Офисное САД, мм рт.ст.	174,4±21,3
Офисное ДАД, мм рт.ст.	102,2±15,4
Офисная ЧСС, уд./мин	72,3±9,5
Средне суточное САД, мм рт.ст.	159,3±18,6
Средне суточное ДАД, мм рт.ст.	93,4±16,4
Средне суточная ЧСС, уд./мин	69,6±10,2
Вариабельность САД, мм рт.ст.	17,4±4,3
Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	12,9±3,6
Суточный индекс САД, %	6,0 (-10,0;23,0)
Суточный индекс ДАД, %	11,0 (-9,0;30,0)
Временной индекс 24-САД, %	91,5 (32,0;100,0)
Временной индекс 24-ДАД, %	75,5 (1,0;100,0)
Масса миокард ЛЖ, г	241,0 (524,0;104,0)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	80,30±15,44
Величина интимо-медиального комплекса, %	1,12 (0,86;1,19)
Стенозирование сонных артерий, %	26,4±12,4

Примечание - Значения представлены как среднее ± стандартное отклонение или медиана (минимум; максимум).

Таблица 43 – Объемная скорость кровотока в экстракраниальных артериях в группах здоровых добровольцев и пациентов с резистентной АГ

Артерии	Локализация	Группы		p
		ЗД	РАГ	
Общая сонная артерия	справа	328,8±149,5	297,5±98,6	0,52
	слева	352,2±166,1	330,4±128,4	0,59
Внутренняя сонная артерия	справа	178,6±56,9	180,8±69,4	0,32
	слева	175,2±66,1	178,4±79,4	0,59
Позвоночная артерия	справа	200,7±63,4	208,9±56,2	0,42
	слева	210,7±77,4	198,3±59,1	0,52

Примечания: -1 данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение; 2 p - уровень значимости различий значений.

При исследовании ответных реакций СМА пациентов с резистентной АГ на нагрузочные тесты были выявлены статистически значимые изменения практически всех показателей ЦВР (таблица 44). При проведении гиперкапнического и гипероксического тестов наблюдалось значимое различие КИСотн., КИСабс., ТСИ ЛСК между группами ЗД и пациентов с РАГ, что свидетельствует о снижении силы и скорости резервных процессов у пациентов с резистентной АГ. В этой группе пациентов статистически значимо снижены и показатели функции ауторегуляции. Весьма показателен индекс НОР - он был значимо выше в группе пациентов с РАГ. При анализе графиков изменения ЛСК было отмечено, что у пациентов с РАГ кривая изменения скоростных показателей кровотока в СМА при гипероксии была отлична по своей форме - реакция была разнонаправленной.

Таблица 44 – Показатели цереброваскулярной реактивности в группах здоровых добровольцев и пациентов с резистентной АГ

Показатели	Здоровые добровольцы		Пациенты РАГ	
	O ₂	CO ₂	O ₂	CO ₂
КИСабс.	0,78±0,15	1,52±0,21	0,95±0,09**	1,14±0,23**
КИСотн., %	-18,61±4,13	56,09±10,93	-4,09±1,56**	30,12±8,11**
ТСИ ЛСК, см/с в мин	9,09±1,51	19,74±5,43	5,26±1,12*	10,24±4,28*
ИВ ЛСК	1,09±0,12	0,96±0,12	0,61±0,10**	0,64±0,15*
СВ ЛСК, см/с в мин	2,56±0,29	26,27±4,26	1,13±0,18*	17,89±5,24
НОР, ед.	1,13-2,87	5,24-8,22	0,50-1,10**	8,42-10,03*

Примечания -

- 1 O₂ – гипероксический тест, CO₂ – гиперкапнический тест;
- 2 ЛСК – линейная скорость кровотока, КИСабс. - коэффициент изменения скорости абсолютный, КИСотн. - коэффициент изменения скорости относительный, ТСИ - тестовая скорость изменения, ИВ - индекс восстановления, СВ - скорость восстановления, НОР - нормализованный к АД ответ резерва;
- 3 данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение и минимум-максимум значений, - * p<0,05 и ** - p<0,01 - статистически значимые различия при сравнении групп ЗД и пациентов.

Регрессионный анализ параметров ЦВР пациентов РАГ выявил отрицательные линейные связи со значениями исходных уровней САД: и КИСабс. O₂ r= -0,34, p=0,021; КИСотн O₂ r= -0,36, p=0,018, ТСИ ЛСК O₂ r= -0,31, p=0,051, ИВ ЛСК O₂= -0,36 p=0,042, а так же НОР O₂ r=0,42, P=0,014. Полученные данные позволили сделать заключение, что чем выше уровень исходного САД, тем меньше потенциал ЦВР. Низкие показатели КИС и НОР при гипероксии отражают максимальное напряжение ауторегуляции мозгового кровотока, что вероятно, обусловлено у данной группы пациентов исходной предельной констрикцией СМА и максимальным напряжением («истощением» потенциала)

констрикторной способности артерии. В данном случае можно предположить и снижение чувствительности артерий к увеличению концентрации кислорода крови у пациентов с РАГ, вследствие длительной и выраженной гипоксии мозга на фоне РАГ. В то же время регрессионный анализ при гиперкапнии не выявил статистически значимой связи показателей резерва с уровнем САД/ДАД: КИСотн. $r = -0,18/-0,14$, $p = 0,074/0,098$ и другими коэффициентами, кроме ИВ, $r = 0,28$ $P = 0,034$. Это свидетельствует о том, что при гиперкапнии высокий уровень АД и максимальное гипертензивное напряжение сосудистой стенки в большей степени определяют снижение ауторегуляторных показателей у пациентов с РАГ.

Таким образом, у пациентов с РАГ мы определяли различные типы снижения ответных реакций в виде менее выраженной реакции кровотока на стимуляционный раздражитель и замедление процессов восстановления после физиологической нагрузки. Причем в условиях гипероксии отмечалось извращенная реакция увеличения скорости кровотока, которая свидетельствует об отсутствии потенциальной возможности к констрикции дистальных мозговых сосудов. Реакция была противоположно-направленной физиологическим векторам регуляции МК. Для уточнения механизма развития данных типов нарушений ЦВР при РАГ, безусловно, требуются дополнительные экспериментальные работы. Но значительное комплексное повреждение ЦВР, затрагивающее практически весь диапазон регуляции, по нашему мнению, играет существенную роль в ускорении процессов нарушения МК в виде гипертензивной энцефалопатии и развитии сосудистых катастроф ГМ.

Было выявлено, что у пациентов с противоположной реакцией в состоянии гипероксии средний уровень АД был значимо выше при СМАД (среднесуточное – $148,8 \pm 16,8/89,6 \pm 11,2$ мм рт.ст., среднедневное $152,6 \pm 4,2/92,4 \pm 8,4$ мм рт.ст.) и офисные значения $181,6 \pm 14,2/98,8 \pm 15,4$ мм рт.ст), а показатели суточного индекса ниже ($6,0 \pm 1,2\%$), чем в группе пациентов только со сниженной гипероксической реакцией: среднесуточное ($138,2 \pm 8,9/83,4 \pm 6,3$ мм рт.ст., $p = 0,003/0,015$) и среднедневное АД ($141,4 \pm 8,0/83,7 \pm 5,2$ мм рт.ст. $p = 0,008/0,051$) и офисные значения АД ($168,4 \pm 14,1/90,4 \pm 7,2$ мм рт.ст $p = 0,012/0,059$). Пациенты с нарушением суточного ритма АД по типу non-dipper и night-picker в этих группах составляли 67% - значимое большинство. Анализ показателей ЦВР в зависимости от типов профилей АД за сутки представлен в таблице 45. Следует отметить, что не было выявлено значимых различий у пациентов с типом суточных ритмов dipper и over-dipper для всех значений параметров кровотока в тестах ($p > 0,05$). У пациентов с нарушением профилей типа non-dipper+night-picker при гипероксическом тесте: значимо различались коэффициенты и индексы скорости кровотока, свидетельствующие о более серьезных

нарушениях силы и скорости, как резерва, так и ауторегуляторных процессов - были значимо замедлены скорость вазоконстрикторного ответа СМА, период восстановления и не имел статистически значимых различий НОР.

При гиперкапническом тесте наблюдались значимые различия в группах с нормальным и нарушенным суточным профилем АД только для параметров КИС и ТСИ ЛСК, характеризующие силу и скорость ответной реакции при проведении теста, со значимым их снижением у пациентов с преобладанием ночной гипертензии. Соотносимы были параметры фазы ауторегуляции и не различия нормализованный ответ резерва.

Таблица 45 – Показатели цереброваскулярной реактивности пациентов с резистентной АГ с различными суточными профилями АД

Параметры ЦВР	Гипероксия			Гиперкапния		
	dipper (n=19)	non-dipper / night-picker (n=32)	p	dipper (n=19)	non-dipper / night-picker (n=31)	p
КИСабс.	0,82±0,14	0,94±0,13	0,048	1,36±0,14	1,24±0,11	0,049
КИСотн., %	-10±2,14	-5,21±0,01	0,001	36,20±3,59	16,85±6,24	0,013
ТСИ ЛСК, см/с 1 мин	2,82±1,09	4,62±1,14	0,047	19,62±4,24	12,81±4,61	0,043
ИВ ЛСК	0,87±0,11	0,74±0,21	0,059	0,78±0,11	0,56±0,12	0,054
СВ ЛСК, см/с 1 мин	1,62±0,15	1,28±0,32	0,066	15,28±2,52	13,77±2,42	0,088
НОР, ед.	0,62-0,84	0,52-0,74	0,129	8,76-9,59	8,02-10,11	0,284

Примечания -

- 1 ЦВР – цереброваскулярная реактивность, ЛСК – линейная скорость кровотока, КИСабс. - коэффициент изменения скорости абсолютный, КИСотн. - коэффициент изменения скорости относительный, ТСИ - тестовая скорость изменения, ИВ - индекс восстановления, СВ - скорость восстановления, НОР - нормализованный к АД ответ резерва;
- 2 данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение и минимум-максимум значений, p – коэффициент значимости различий.

3.3 Влияние ренальной денервации на цереброваскулярную реактивность и структурно-функциональные изменения головного мозга у пациентов с артериальной гипертензией. Предикторы эффективности нового метода лечения

Оценивая эффективность и безопасность нового метода РД для лечения пациентов с РАГ, чрезвычайно важно мониторингирование мозгового кровотока. При использовании метода самоконтроля АД было выявлено значительное снижение АД в первую неделю после процедуры (рисунок 45). Выраженная динамика снижения АД в первую неделю после вмешательства объяснима наибольшим вкладом изменения АД в 1-3 день, что

связано с ограничением физической активности: 1 сутки пациенты соблюдали постельный режим, 2-3 сутки - стационарный.

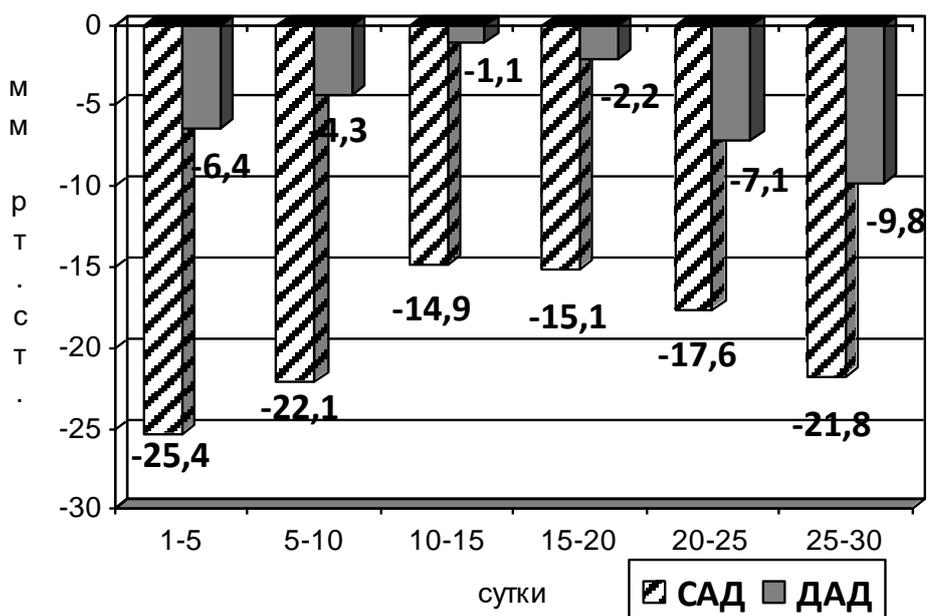


Рисунок 45 – Динамика параметров самоконтроля АД у пациентов через 1 неделю после радиочастотной денервации почечных артерий

Для оценки безопасности выраженного антигипертензивного эффекта, который развивался после РД, первым 12 пациентам, включенным в исследование, была проведена ультразвуковая оценка экстра- и интракраниального кровотока через 7,2 (5;10) суток после процедуры. Не было выявлено значимых различий показателей объемной (таблица 46) и линейной скоростей кровотока в ранний постпроцедурный период максимального снижения АД: средние значения из билатеральных измерений ЛСК СМА: $V_{ps} = 66,3 \pm 7,9$ и $65,3 \pm 10,6$ $p=0,54$, и $V_{ed} = 36,5 \pm 5,8$ и $37,8 \pm 5,4$ cm/c $p=0,49$.

Динамика показателей цереброваскулярной реактивности при проведении гипероксического теста у пациентов с резистентной АГ представлена в таблице 47. Таким образом, после процедуры радиочастотной денервации почечных артерий, отмечалась положительная динамика параметров, затрагивающая обе фазы, характеризующие цереброваскулярную реактивность – фазу цереброваскулярного резерва - реакцию сосудов головного мозга с изменением скоростных показателей кровотока при предъявлении нагрузочных стимулов и фазу ауторегуляции - спонтанное восстановление мозгового кровотока после прекращения воздействия.

Таблица 46 – Объемная скорость кровотока в экстракраниальных артериях у пациентов с резистентной АГ до и после радиочастотной денервации почечных артерий

Артерии	Локали- зация	Исходно	p	Через 1 неделю	p1	Через 6 месяцев	p2
Общая СА	справа	297,5±98,6	0,52	286,5±77,1	0,61	332,1±152,5	0,42
	слева	330,4±128,4	0,59	326,4±99,1	0,67	342,2±130,2	0,68
Внутренн ая СА	справа	180,8±69,4	0,32	178,8±66,4	0,76	184,6±58,7	0,38
	слева	178,4±79,4	0,59	167,9±75,4	0,58	180,5±69,9	0,74
Позвоноч -ная артерия	справа	208,9±56,2	0,42	204,9±66,7	0,42	204,9±72,4	0,31
	слева	198,3±59,1	0,52	196,5±61,2	0,50	205,4±79,2	0,59

Примечания - СА – сонная артерия; p - уровень значимости различий между значениями контралатеральных сторон, p1 - различие между значениями исходно и через 1 неделю после РД, p2 - различие между показателями пациентов исходно и через 6 месяцев после РД.

Таблица 47 – Динамика показателей цереброваскулярной реактивности при проведении гипероксического теста у пациентов с резистентной АГ исходно и через 6 и 12 месяцев после радиочастотной денервации почечных артерий

Показатели	Исходно	Через 12 мес.	Через 24 мес.	P12	P24
КИСабс.	1,02±0,08	0,91±0,13	0,84±0,10	0,042	0,040
КИСотн., %	2,4±3,1	-15,1±3,1	-16,8±2,2	0,016	0,014
ТСИ ЛСК, см/с в мин	3,58±1,12	7,85±1,26	7,94±1,26	0,018	0,016
ИВ ЛСК	0,80±0,12	0,92±0,14	0,94±0,14	0,060	0,060
СВ ЛСК, см/с в мин	1,11±0,22	2,01±0,16	2,02±0,18	0,050	0,051
НОР, ед.	0,52-0,84	0,72-1,81	0,70-1,71	0,041	0,034

Примечания - ЛСК – линейная скорость кровотока, КИСабс. - коэффициент изменения скорости абсолютный, КИСотн. - коэффициент изменения скорости относительный, ТСИ - тестовая скорость изменения, ИВ - индекс восстановления, СВ - скорость восстановления, НОР - нормализованный к АД ответ резерва; pб - уровень значимости различий между значениями исходно и через 6 месяцев после РД, p12 - уровень значимости различий между значениями исходно и через 12 месяцев после РД; данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение и минимум-максимум значений.

Таблица 48 – Динамика показателей цереброваскулярной реактивности при проведении гиперкапнического теста у пациентов с резистентной АГ исходно и через 12 и 24 месяцев после ренальной денервации

Показатели	Исходно	Через 12 мес.	Через 24 мес.	P12	P24
КИСабс.	1,31±0,23	1,40±0,16	1,40±0,16	0,134	0,062
КИСотн., %	30,1±4,92	39,7±7,18	39,5±7,14	0,072	0,076

Продолжение таблицы 48					
ТСИ ЛСК, см/с в мин	15,12±4,46	22,84±1,26	22,96±1,20	0,016	0,015
ИВ ЛСК	0,64±0,12	0,90±0,08	0,94±0,06	0,008	0,006
СВ ЛСК, см/с в мин	12,51±4,21	24,91±4,25	24,91±4,25	0,056	0,054
НОР, ед.	8,76-10,11	5,86-7,01	5,78-7,00	0,009	0,007

Примечания - ЛСК – линейная скорость кровотока, КИСабс. - коэффициент изменения скорости абсолютный, КИСотн. - коэффициент изменения скорости относительный, ТСИ - тестовая скорость изменения, ИВ - индекс восстановления, СВ - скорость восстановления, НОР - нормализованный к АД ответ резерва; P12 - уровень значимости различий между значениями исходно и через 12 месяцев после РД, p24 - уровень значимости различий между значениями исходно и через 24 месяцев после РД; данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение и минимум-максимум значений.

Таким образом, через 12 и 24 мес. после РД при проведении гиперкапнического теста отмечалась положительная динамика восстановления ЦВР - в большей степени фазы ауторегуляции (таблица 48).

При анализе параметров ликвородинамики исходно ее нарушения были разделены на 3 степени: 0 - нет нарушений, 1 степень – есть расширения (увеличение размеров) боковых желудочков мозга или субарахноидальных пространств, 2 степень – имеются оба вида нарушений. При оценке динамики изменений исследуемых параметров было выявлено относительно стабильное количество пациентов без нарушения ликвородинамики, которое сохранялось весь период наблюдения $\chi^2=0,63$ $p=0,43$ и $\chi^2=0,72$ $p=0,40$. Количество случаев нарушений ликвородинамики 1 степени не значимо снижается через 6 мес. ($\chi^2=0,50$, $p=0,49$) и значимо увеличивается через 12 мес. ($\chi^2=4,00$, $p=0,046$) за счет снижения числа случаев без ее нарушений и числа пациентов со 2 степенью ($\chi^2=1,56$ $p=0,21$) изменения ликвородинамики ГМ. Динамика изменения ликвородинамики головного мозга после радиочастотной денервации почечных артерий представлено на рисунке 46.

Значимо снижалось количество пациентов с признаками внутричерепной гипертензии в виде уменьшения числа пациентов с расширением борозд коры ГМ: с 23% до 8% через 12 мес. после РД McNemar $\chi^2=40,21$ $p=0,000$.

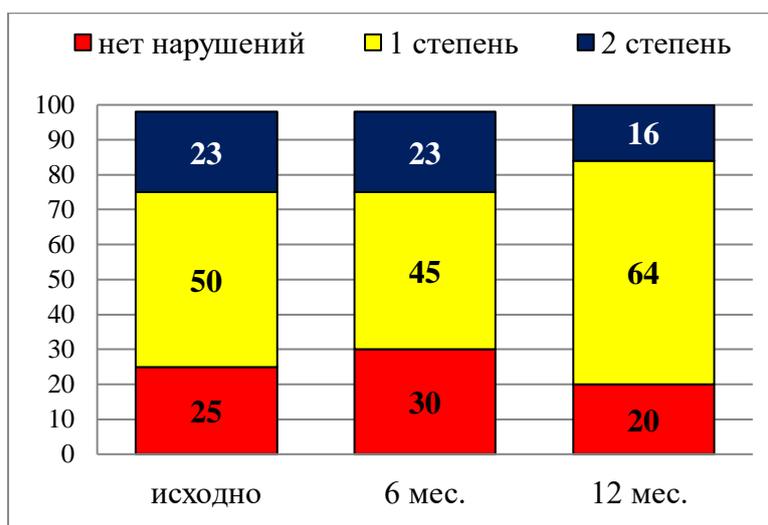


Рисунок 46 – Динамика изменения ликвородинамики головного мозга после радиочастотной денервации почечных артерий

При этом частота встречаемости перивентрикулярного отека ГМ, определяемая по 5- ступенчатой классификации оценки гиперинтенсивности сигнала МРТ изображений, значимо не изменялась после процедуры (таблица 49).

Таблица 49 – Частота встречаемости (%) перивентрикулярной гиперинтенсивности сигнала по данным МРТ головного мозга исходно, через 6 и 12 мес. после радиочастотной денервации почечных артерий

Степень перивентрикулярной гиперинтенсивности сигнала	Исходно (n=62)	Через 6 мес., (n=44)	p	Через 12 мес., (n=25)	p
0	10	7	0,31	4	0,08
1	50	50	1,00	48	0,78
2	20	25	0,40	28	0,19
3	18	16	0,71	20	0,72
4	2	2	1,00	-	-

Примечание - p – уровень значимости различий.

Изменения частоты встречаемости в группе пациентов включенных в исследование за период годового наблюдения статистически не значимы. Исходно лакунарные повреждения ГМ были выявлены у 23% пациентов, через 12 мес. - у 24% (p=0,50). Статистически значимо уменьшалось через 12 мес. после процедуры РД число мелкофокальных повреждений в субкортикальной области (кора головного мозга,

подкорковое белое вещество, мозжечок) ГМ – месте максимальной их исходной концентрации (таблица 50).

Таблица 50 – Частота встречаемости (%) фокальных повреждений белого вещества головного мозга по данным МРТ у пациентов с резистентной АГ исходно, через 6 и 12 месяцев после радиочастотной денервации почечных артерий

Область головного мозга	исходно	6 мес.	p	12 мес.	p
Крупнофокальные повреждения					
I	16	16	1,00	12	0,42
II	2	4,5	0,22	0	0,25
III	2	0	0,25	0	0,25
Мелкофокальные повреждения					
I	75	72	0,72	60	0,02
II	2	4,5	0,22	0	0,25
III	7	9	0,60	5	0,38

Примечание - p – уровень значимости различий.

К настоящему времени подробный анализ частоты встречаемости структурных изменений головного мозга по данным МРТ изображений у пациентов с РАГ и анализ динамики изменений головного мозга после РД был проведен Г.В. Семке в 2015г. в НИИ кардиологии г. Томска в группе пациентов с РАГ (n=65), в состав которой входили пациенты и с сахарным диабетом [162]. Анализ группы без СД до настоящего времени не проводился. В целом динамика параметров МРТ-изменений ГМ в исследуемой нами группе и представленные в литературе для смешанной группы сопоставимы. Таким образом, было выявлено, что при наличии структурных изменений ГМ практически у всех пациентов выявлены нарушения ЦВР, установлен факт статистически значимых изменений параметров ЦВР после РД с уменьшением признаков ВЧГ и снижением частоты встречаемости пациентов с фокальными повреждениями после процедуры. Эти данные получены впервые и являются приоритетными.

В настоящее время, в период активного изучения безопасности РД, как нового инвазивного метода лечения гипертонии, большинство исследователей справедливо сосредоточились на изучении вероятных интра- и пост- процедурных осложнений, связанных с периоперационным риском вмешательства и непосредственного РЧ воздействия на стенку артерии и функцию почки. В данном направлении проведено большое количество исследований, что позволило признать саму процедуру инвазивного

воздействия РД безопасной, согласно мнению экспертов Европейского общества по гипертензии (ESH) [167, 235]. Но в литературе мы не нашли исследований по изучению безопасности и эффективности процедуры в отношении мозгового кровотока и его реактивности. Мониторирование параметров ЦВР на фоне выраженного снижения АД у пациентов с длительно существующим синдромом АГ чрезвычайно важно, так как эта группа пациентов находится в зонах высоковероятного срыва регуляции МК, испытывая ежедневное значительное напряжение компенсаторных возможностей резерва МК [88, 188]. Кроме того, длительно существующий гипертензионный синдром сдвигает регуляторную кривую мозгового кровотока в сторону более высоких адаптивных значений АД и лица с хронической системной гипертензией становятся, со временем, более устойчивы к высокому уровню АД [88, 186] и более уязвимы к его внезапному и быстрому снижению. Поэтому, оценка влияния РД на ЦВР у пациентов с РАГ и впервые полученные в нашем исследовании данные о безопасности и эффективности процедуры в этом направлении, на наш взгляд, актуальны и необходимы для более широкого внедрения метода в практическое здравоохранение.

Способ отбора больных резистентной гипертензией моложе 60 лет с нарушением резерва мозгового кровотока для безопасного и эффективного лечения методом ренальной денервации

Решая вопрос о целесообразности проведения инвазивного и дорогостоящего вмешательства, врач должен быть уверен, что оно действительно приведет к улучшению состояния конкретного больного, а именно к улучшению или нормализации резерва мозгового кровотока, а не к его ухудшению. Так, как известно, что узкий гомеостатический диапазон МК, весьма уязвим к снижению АД и чреват развитием ишемии мозга, а восстановление нарушенного резерва МК - это гарант сохранности мозга. Параметры резерва МК характеризуют функцию артерий после предъявления любой нагрузки, при этом головной мозг наиболее чувствителен и уязвим к изменению газового состава окружающей среды – состояниям гиперкапнии [236]. Поэтому нормализация параметров резерва МК в условиях гиперкапнии выбрана критерием для оценки безопасности и эффективности РД.

Таким образом, создание способа, позволяющего отобрать больных РГ моложе 60 лет с нарушением резерва МК для эффективного лечения методом РД, является необходимым для невролога, кардиолога и терапевта.

Известны способы отбора пациентов, которыми врач может руководствоваться при решении вопроса о проведении пациенту с АГ процедуры РД с целью ее антигипертензивной эффективности. Недостатком имеющихся способов прогнозирования

эффективности РД является то, что предлагаемые способы позволяют прогнозировать антигипертензивный эффект, который только в определенных рамках значений связан с нормализацией резерва МК. У некоторых пациентов антигипертензивное лечение может приводить к ухудшению МК. Известные способы прогнозирования эффектов РД не могут прогнозировать улучшение резерва артерий головного мозга, от которого зависит полноценность МК.

В проанализированной патентной и научно-медицинской литературе адекватного прототипа не обнаружено.

Задачей изобретения является создание способа отбора больных резистентной гипертонией, у которых проведение РД позволит провести безопасное и эффективное лечение нарушения резерва МК.

Поставленная задача решается путем отбора больных резистентной гипертонией с нарушением резерва мозгового кровотока в возрасте до 60 лет для безопасного и эффективного лечения методом ренальной денервации, характеризующийся тем, что больному оценивают исходные значения резерва мозгового кровотока путем определения скорости изменения кровотока по средней мозговой артерии в условиях гиперкапнии при добавлении 4% углекислого газа к вдыхаемому воздуху, и при одновременном значении коэффициента изменения скорости мозгового кровотока $\geq 70\%$ и тестовой скорости изменения мозгового кровотока более 28 см/мин прогнозируют восстановление резерва мозгового кровотока и назначают ренальную денервацию, заключающимся в следующем:

На этапе отбора больных с резистентной гипертонией учитывают их паспортный возраст. Параллельно у больного РГ исследуют показатели в средней мозговой артерии (СМА) резерва мозгового кровотока, так как именно средняя мозговая артерия – наиболее крупная артерия мозга и «ответственна» за основную часть кровообращения мозга, общеизвестно, что ее реакции воспроизводимы и типичны для всех артерий мозга. Исследование резерва МК проводят в условиях гиперкапнии (4% смесь углекислого газа с воздухом). Рассчитывают Коэффициент Изменения скорости Кровотока относительный (КИСотн. = $(V2 - V0) / V0 * 100\%$) и тестовую скорость изменения (ТСИ) скорости кровотока: $ТСИ = (V2 - V0) / T$, где $V0$ – исходная линейная скорость кровотока в СМА (см/с), $V2$ – линейная скорость кровотока через 2 мин ингаляции (см/мин), T – время изменения скорости кровотока (мин) в СМА.

И при значении показателей резерва МК: КИСотн. $\geq 70\%$ и ТСИ > 28 см/мин у больных РГ моложе 60 лет прогнозируют нормализацию резерва МК после РД, что важно при отборе больных с целью безопасного и эффективного лечения методом ренальной денервации.

При использовании предлагаемого способа достигают оптимизации техники проведения отбора больных с РГ, стандартизации метода, увеличивают эффективность и безопасность лечения методом РД, сокращают материальные затраты на лечение. Способ позволяет отбирать больных РГ, возраст которых менее 60 лет, с целью улучшения резерва МК. Данный способ отбора больных может быть легко применим при амбулаторном обследовании, что делает способ доступным в рутинной практике врача.

Техническим результатом применения предлагаемого способа является повышение точности прогноза для безопасности и эффективности процедуры РД в отношении нормализации резерва мозгового кровотока, что снижает риск осложнений для пациента, снижает неэффективные затраты на проведение дорогостоящей процедуры.

Данное изобретение может быть использовано в практическом здравоохранении на этапе отбора больных резистентной гипертонией для проведения процедуры РД.

Способ осуществляют следующим образом:

Согласно паспортным данным, устанавливают возраст больного РГ. Параллельно у больного утром проводят исследование - транскраниальную доплерографию средней мозговой артерии, как наиболее уязвимой и представительной артерии мозга с использованием гиперкапнического нагрузочного теста. При проведении транскраниальной доплерографии определяют изменения средней скорости кровотока до и во время гиперкапнии (2 мин. ингаляции 4% смеси углекислого газа с воздухом). В тех случаях, когда КИСотн. $\geq 70\%$, а ТСИ > 28 см/мин, возраст моложе 60 лет считают, что в результате проведения ренальной денервации, будет достигнуто безопасное и эффективное восстановление резерва МК. Тогда как при значениях возраста более 60 лет и показателях резерва МК: КИСотн. $\geq 70\%$, а ТСИ > 28 см/мин, считают не целесообразным проводить ренальную денервацию с целью нормализации резервных возможностей МК и процедура может быть не безопасной, так как замедленные резервные реакции артерий сопряжены со снижением или обеднением МК и чреваты развитием или усугублением сосудистой энцефалопатии.

Для подтверждения информативности предлагаемого способа нами проведены исследование резерва средней мозговой артерии у 43 пациентов моложе 60 лет, которым была выполнена процедура РД. У всех пациентов констатирован паспортный возраст. По отношению к пороговым значениям показателей резерва мозговых артерий пациенты разделились на 2 группы:

1 группа (12 пациентов) – показатели резерва МК КИСотн. $\geq 70\%$, и ТСИ > 28 см/мин.

2 группа (31 пациент) - показатели резерва МК КИСотн. $< 70\%$, а ТСИ ≤ 28 см/мин.

Сравнение в группах позволило констатировать, что нормализация показателей резерва МК произошла в группе 1, тогда как в группе 2 они значимо либо не изменились, либо ухудшились (таблица 51).

Таблица 51 – Изменение параметров резерва мозгового кровотока исходно и через 24 недели после ренальной денервации

Параметры	1-я группа		2-я группа	
	исходно	после РД	исходно	после РД
КИСотн., %	82,6±3,2	65,9±4,1	29,8±3,8	39,2±4,9
ТСИ ЛСК, см/с за 1 мин	32,4±1,8	19,1±2,4	6,7±1,2	12,7±3,2

Примечание - РД – ренальная денервация; КИС отн. – коэффициент изменения скорости относительный; ТСИ ЛСК – тестовая скорость изменения линейной скорости кровотока.

Предлагаемый в качестве изобретения способ апробирован у 43 больных резистентной гипертонией моложе 60 лет, что позволяет с высокой точностью отбирать пациентов с нарушением резерва мозгового кровотока для эффективного лечения методом ренальной денервации.

Таким образом, суммарная оценка показателей резерва МК в виде КИСотн и ТСИ у больных моложе 60 лет с резистентной гипертонией позволяет определить целесообразность, а именно безопасность и эффективность, проведения ренальной денервации с целью нормализации резерва МК. А предлагаемый в качестве изобретения способ, позволяет с высокой точностью отбирать пациентов с нарушением резерва мозгового кровотока и повышает эффективность и безопасность применения ренальной денервации при лечении резистентной гипертонии.

Клинические примеры, подтверждающие преимущества предлагаемого способа отбора больных резистентной гипертонией с нарушением резерва мозгового кровотока для эффективного лечения методом ренальной денервации:

Клинический пример 1.

Больной Р. 48 лет с РГ по результатам оценки резерва МК имел исходные показатели: КИСотн.=76% и ТСИ=28,9 см/с. Больному была выполнена РД путем эндоваскулярной радиочастотной аблации почечных артерий. Пациент успешно перенес процедуру и был выписан из стационара. При последующем наблюдении, проведенном через 6 месяцев после процедуры было отмечено снижение систолического артериального давления – Δ составила - 16,2 мм рт. ст. Показатели резервной способности средней мозговой артерии значимо улучшились: нормализовалась сила ответа - КИСотн. = 55%,

при норме значений КИСотн: $50\% \leq \text{КИСотн.} < 70\%$ и ТСИ снизилась до нормальных значений - 22,5 см/с при норме значений ТСИ = $23,2 \pm 3,6$ см/с в мин. Больной значительно легче перенес тест в условиях гиперкапнии после РД по сравнению с исходной переносимостью – не испытывал существенного недостатка воздуха, не было головокружения, дыхание учащалось до 16 в мин, ЧСС до 94 в мин. на пике тестовой нагрузки, которые хорошо переносились.

Клинический пример 2.

Больной О. 56 лет с РГ по результатам оценки резерва МК, имел исходные показатели: КИСотн.=44% и ТСИ=16,4см/с в мин. Пациенту была выполнена РД путем эндоваскулярной радиочастотной абляции почечных артерий. Пациент успешно перенес процедуру и был выписан из стационара. При последующем наблюдении, проведенном через 6 месяцев после процедуры было отмечено снижение систолического артериального давления – Δ составила -30,4 мм рт.ст. Но показатели резервной способности средней мозговой артерии значимо ухудшились: уменьшилась сила ответа: КИСотн. = 36% и ТСИ линейной скорости кровотока существенно не изменилась 15,9 см/с в мин. Пациент отметил худшую переносимость гиперкапнии по сравнению с исходной переносимостью: испытывал с трудом переносимый недостаток воздуха, появлялось выраженное головокружение, учащалось дыхание до 23 в мин., ЧСС до 112 в мин. на пике тестовой нагрузки.

Клинический пример 3.

Пациент О., 65 лет, имеющий резистентную гипертонию и исходные показатели: КИСотн. = 84% и ТСИ = 29,7 см/с в мин. Пациенту была выполнена стандартная процедура РД. Пациент успешно перенес процедуру и был выписан из стационара. При последующем наблюдении, проведенном через 6 месяцев после процедуры было отмечено выраженное снижение систолического АД – Δ составила -42,7 мм рт.ст. Но показатели резервной и ауорегуляторной функции артерии головного мозга значимо ухудшились: уменьшилась сила ответа: КИСотн. = 17,1%, и ТСИ значительно снизилась до 15,6 см/с в мин.

Предлагаемый в качестве изобретения способ, апробирован у 43 больных резистентной гипертонией моложе 60 лет и позволяет с высокой точностью отбирать пациентов с нарушением резерва мозгового кровотока для эффективного лечения методом ренальной денервации (Патент № 2687009 Гос регистрация РФ 06.05. 2019).

3.4 Безопасность и нефропротективные эффекты радиочастотной денервации почек при лечении пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Поскольку принципом действия симпатической денервации является повреждающее воздействие радиочастотной энергии на сосудистую стенку почечных артерий с одной стороны, и пациенты с резистентной артериальной гипертензией, тропны к быстрому развитию и прогрессированию почечной дисфункции, вследствие повреждающего действия повышенного АД, с другой стороны. Все исследователи единодушны во мнении, что необходимы дополнительные исследования безопасности и эффективности процедуры для функции почек. Единичные исследования с малым количеством участников, демонстрирующие положительное влияние на функциональные изменения почек также требуют дальнейшего изучения. В связи с этим, основной целью данного фрагмента нашего исследования было определение безопасности и вероятных нефропротективных эффектов процедуры радиочастотной денервации почечных артерий.

В исследование были включены пациенты из основной группы пациентов с РАГ, кому была проведена РД и применены специальные методы УЗИ почечных артерий, сегментарных артерий почек, динамической сцинтиграфии и лабораторные методы оценки функции почек. Средний возраст исследуемых соответствовал основной группе и составлял $52,2 \pm 9,1$ лет; индекс массы тела (ИМТ) – $32,8 \pm 6,4$. В среднем пациенты принимали 4 группы антигипертензивных препаратов, включая диуретик. В группу входили пациенты с высокой степенью гипертензии, без клинически значимого нарушения функции почек. Оценивая доплерографические суммарные средние значения показателей правой и левой почек, следует отметить, что они были в пределах нормальных значений исходно, и не было выявлено каких-либо различий параметров кровотока в стволе ПА после процедуры РД, как в ранние, так и в отдаленные сроки наблюдения (таблицы 52, 53).

Показатели максимальной скорости кровотока наиболее чувствительны к повреждению интимы сосуда и изменению его диаметра, поэтому отсутствие значимых изменений данной скорости свидетельствует, прежде всего, об отсутствии существенных повреждений ствола ПА – место непосредственного нанесения радиочастотных абляций. При динамическом наблюдении было выявлено увеличение минимальных скоростей кровотока, статистически значимое в сегментарных артериях непосредственно после процедуры и сохраняющееся в отдаленные сроки. Важно отметить, что было зафиксировано высоко значимое снижение резистивных индексов в сегментарных артериях.

Результаты сравнительного группового анализа параметров в динамике лечения представлены в таблицах 52 и 53 и персонального анализа пациентов в течение всего периода наблюдения – на рисунке 47. Полученные результаты, можно расценивать, как отчетливый нефропротективный эффект процедуры радиочастотной денервации почечных артерий, так как снижение величины резистивного индекса свидетельствует о снижении периферического сопротивления дистальных сосудов почек, что уменьшает нагрузку давлением и, следовательно, риск прогрессирования почечной недостаточности.

Таблица 52 – Допплерографические параметры кровотока почечных артерий пациентов с резистентной АГ исходно, через 1 неделю и 6 месяцев после радиочастотной денервации почечных артерий

Параметры	Исходно	Через 1 неделю		Исходно	Через 6 месяцев	
	M±SD	M±SD	p	M±SD	M±SD	p
Vps. ствола ПА, см/с	79,92±21,41	79,92±21,41	0,817	82,08±20,61	81,49±21,90	0,853
Ved. ствола ПА, см/с	27,86±8,78	29,18±6,65	0,170	28,11±8,92	29,30±8,99	0,406
RI ствола ПА	0,65±0,13	0,63±0,07	0,137	0,66±0,12	0,63±0,07	0,087
Vps. сегментарных артерий почек, см/с	43,25±8,86	43,34±8,72	0,917	43,68±8,81	42,51±7,99	0,320
Ved. сегментарных артерий почек	17,34±4,05	18,42±4,25	0,012	17,29±4,23	17,79±4,56	0,417
RI сегментарных артерий почек	0,60±0,07	0,57±0,06	0,001	0,60±0,07	0,58±0,06	0,040

Примечания -

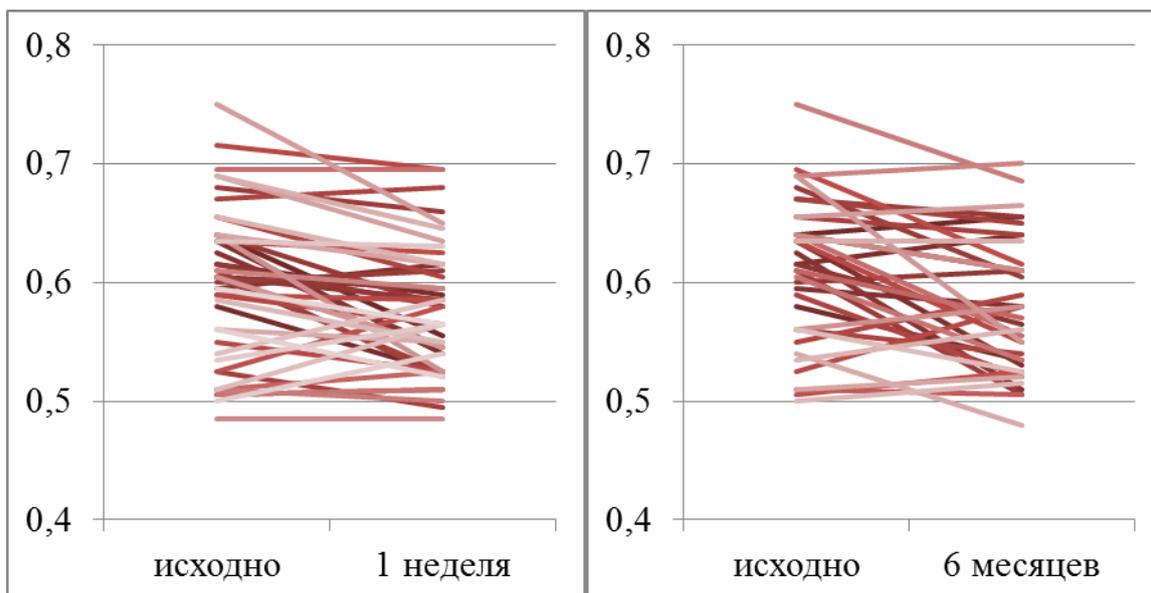
1. Vps. - пиковая систолическая скорость кровотока, ПА – почечная артерия, Ved. - конечная диастолическая скорость кровотока, RI – резистивный индекс;
2. M±SD – среднее ± стандартное отклонение;
3. p - уровень значимости различий значений.

Таблица 53 – Допплерографические параметры кровотока почечных артерий пациентов с резистентной АГ исходно, через 12 и 24 месяца после радиочастотной денервации почечных артерий

Параметры	Исходно	Через 12 месяцев		Исходно	Через 24 месяца	
	M±SD	M±SD	p	M±SD	M±SD	p
Vps. ствола ПА, см/с	80,00±20,00	83,04±20,66	0,336	84,93±18,45	90,27±18,73	0,188
Ved. ствола ПА, см/с	27,78±7,78	30,47±8,65	0,050	28,33±7,65	31,90±8,75	0,083
RI ствола ПА	0,65±0,14	0,61±0,10	0,160	0,70±0,16	0,65±0,06	0,178
Vps. сегментарных артерий почек, см/с	43,45±9,17	44,18±9,89	0,643	44,47±7,42	48,30±7,96	0,099
Ved. сегментарных артерий почек	17,39±4,02	18,74±4,64	0,063	16,93±3,63	19,75±3,36	0,012
RI сегментарных артерий почек	0,60±0,07	0,57±0,06	0,008	0,62±0,08	0,59±0,06	0,041

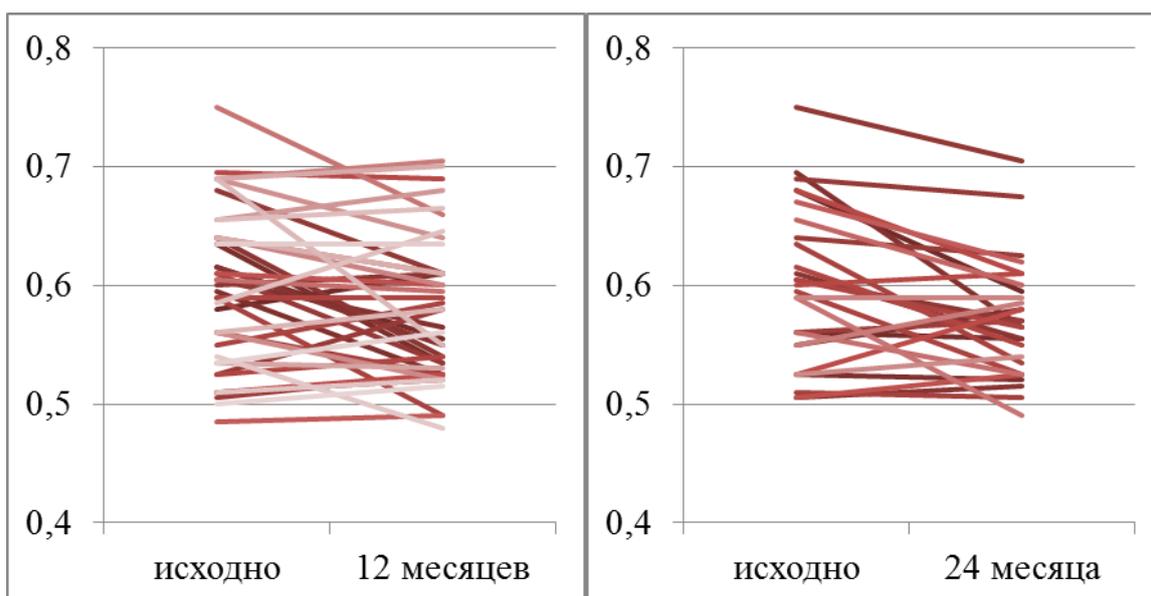
Примечания -

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



А

Б



В

Г

Рисунок 47 – Данные индивидуальной оценки резистивного индекса сегментарных артерий почек пациентов с резистентной АГ исходно, через 1 неделю (А), 6 месяцев (Б), 12 мес. (В) и 24 мес. (Г) после радиочастотной денервации почечных артерий

Таким образом, при доплерографическом контроле сосудистого русла почечных артерий до и после процедуры радиочастотной денервации почечных артерий получены убедительные данные об отсутствии значимых изменений максимальных скоростных показателей кровотока в стволе ПА, а, следовательно, отсутствии значимых посттравматических стенозирования ствола ПА, что доказывает безопасность метода. Были выявлены нефропротективные эффекты процедуры РД в виде снижения внутрпочечного периферического сопротивления сосудов и увеличения дистального кровотока почек.

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» (рисунок 48). При анализе таблиц сопряженности χ^2 видна тенденция к снижению числа случаев встречаемости нарушений объемного кровотока через 6 месяцев после РД, эта тенденция слабо сохранялась к 12 месяцам. Не было выявлено статистически значимых изменений числа случаев нарушений фильтрационной функции почек после процедуры, которая исходно наблюдалась по данным сцинтиграфии 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. Это подтверждается и статистически значимым сокращением периода полувыведения индикатора из почечной паренхимы: исходные значения - $4,17 \pm 1,36$, через 6 мес. после РД - $3,65 \pm 1,46$, $p=0,028$, через 12 мес. - $3,61 \pm 0,98$, $p=0,050$ и даже в более отдаленном периоде (через 2 года) - $2,92 \pm 0,79$, $p=0,001$. Полученные результаты соответствуют и данным УЗ доплерографии, которые были представлены в данном разделе главы выше.

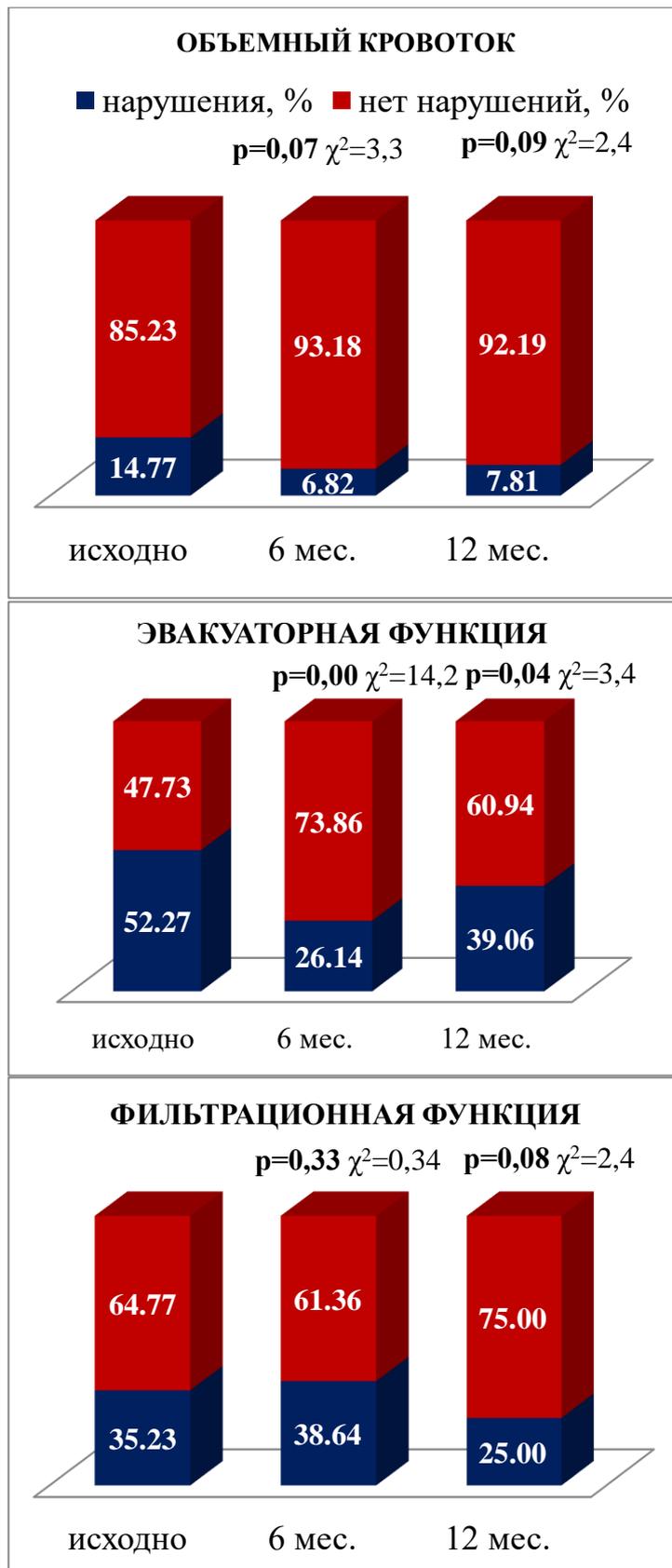


Рисунок 48 – Частота встречаемости нарушений функции почек по данным динамической нефросцинтиграфии исходно, через 6 и 12 мес. после радиочастотной денервации почек

Таким образом, полученные нами результаты динамической сцинтиграфии почек подтвердили отсутствие ухудшения какой либо из функции почек, что свидетельствовало о безопасности процедуры радиочастотной денервации почечных артерий. Кроме того, при длительном наблюдении за состоянием объемного кровотока, фильтрационной и эвакуаторной функциями по данным динамической нефросцинтиграфии отмечалось увеличение объемного кровотока почек и улучшение ее эвакуаторной функции.

Лабораторные показатели СКФ (MDRD) исходно были в пределах нормальных значений, что было условием включения пациентов в исследование. Их значимого ухудшения не происходило, как в ранний период после РД, так и при динамическом наблюдении в течение 6-12 мес., что так же свидетельствовало о безопасности процедуры. Была отмечена лишь тенденция к снижению СКФ через 12 мес., не достигавшая уровня достоверности различий.

Суммируя все сказанное выше, в данном фрагменте исследования было установлено, что после процедуры радиочастотной денервации почечных артерий у пациентов с РАГ отсутствуют значимые изменения ЛСК в стволе ПА; происходит снижение внутрипочечного периферического сопротивления сосудов и увеличение дистального кровотока почек (по данным доплерографии); увеличивается объемный кровоток и улучшается эвакуаторная функция почек (по данным динамической нефросцинтиграфии); нет отрицательной динамики суточной протеинурии и скорости клубочковой фильтрации. Таким образом, полученные данные позволяют сделать заключение о безопасности и нефропротективных эффектах процедуры РД у данной категории пациентов.

Выводы. На данный момент мы провели самое большое число наблюдений больных с резистентной АГ после радиочастотной денервации почечных артерий в России. В данном фрагменте нашего исследования было доказано, что после проведения процедуры РД наблюдается значительный разброс динамики АД в группе пациентов с РАГ, то есть не все пациенты являются респондерами. Был разработан способ отбора пациентов с РАГ, позволяющий прогнозировать эффективность процедуры радиочастотной денервации почечных артерий - снижение активности симпатической нервной системы и, как следствие, эффективное снижение АД (динамика офисного САД \geq 10 мм рт.ст.). Способ заключается в суммарной оценке исходных значений систолического АД и бета-адренореактивности мембран эритроцитов в пробах венозной крови пациентов. Было доказано, что сочетание данных показателей является предиктором эффективности радиочастотной денервации почечных артерий и позволяет определить целесообразность проведения процедуры. Впервые было изучено влияние РД

на кровотоки ГМ и ЦВР, что имеет принципиальное значение для оценки безопасности процедуры в группе пациентов с РАГ, учитывая длительно существующий гипертензионный синдром, ежедневное значительное напряжение компенсаторных возможностей и высокую вероятность срыва регуляции МК и развития мозговых катастроф при выраженном снижении АД. Было доказано, что объемные и линейные скорости кровотока в экстра- и интракраниальных артериях исходно и после РД значимо не изменяются, что свидетельствует о безопасности процедуры. При проведении МРТ ГМ было выявлено, что при наличии структурных изменений ГМ практически у всех пациентов наблюдались нарушения ЦВР. Нами впервые был установлен факт статистически значимых изменений параметров ЦВР с уменьшением признаков внутричерепной гипертензии и снижением частоты встречаемости пациентов с мелкофокальными повреждениями ГМ через 12 мес. после процедуры РД.

При исследовании безопасности и нефропротективных эффектов радиочастотной денервации почечных артерий было доказано, что, после процедуры РД, у пациентов с РАГ отсутствуют статистически достоверные изменения максимальных скоростных показателей кровотока в стволе ПА, а, следовательно, отсутствуют значимые посттравматические стенозирования ствола ПА; 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 (по данным динамической нефросцинтиграфии при длительности наблюдения 12 мес.); нет отрицательной динамики суточной протеинурии и скорости клубочковой фильтрации; в течение года не происходит прогрессирования, исходно имеющейся, почечной недостаточности – что позволяет сделать заключение о безопасности и нефропротективных эффектах процедуры РД у пациентов с РАГ.

Разработанные новые:

- Способ отбора пациентов с медикаментозно резистентной АГ для выполнения процедуры симпатической денервации почечных артерий;
- Способ оценки эффективности радиочастотной аблации почечных артерий у больных с резистентной артериальной гипертонией
- Способ оценки эффективности процедуры радиочастотной симпатической денервации почечных артерий у пациентов с медикаментозно резистентной артериальной гипертонией

- Способ отбора больных резистентной гипертонией моложе 60 лет с нарушением резерва мозгового кровотока для безопасного и эффективного лечения методом ренальной денервации,

защищенные государственными патентами РФ, основаны на исследовании простых, общедоступных показателей, следовательно, могут быть легко применимы для прогнозирования эффективности процедуры РД на различных этапах обследования, как в поликлинике, так и в стационаре, значительно снижая ее себестоимость и риск развития осложнений.

Суммируя все сказанное выше, в данном фрагменте исследования было установлено, что радиочастотная денервация почечных артерий безопасна; после процедуры РД у пациентов с РАГ не только снижается АД, что уменьшает повреждающее действие высокого АД на органы мишени, но и очевидны постпроцедурные органопротективные и репаративные эффекты.

Глава 4 Отдаленные результаты ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Актуальность. Артериальная гипертензия (АГ) вносит наибольший вклад в заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых причин во всем мире [237]. По данным Всемирной организации здравоохранения Российская Федерация занимает первое место по уровню смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди европейских стран [238]. Заболеваемость АГ в нашей стране достигает 40% [239], а в Томске эти показатели даже превышают средние по России [240].

Несмотря на все усилия по выявлению факторов риска и разработке профилактических программ, заболеваемость АГ продолжает неуклонно расти, являясь причиной снижения трудоспособности, инвалидизации и смертности взрослого населения. Особенно серьезную проблему в последние годы представляет возрастающее количество случаев развития резистентности АГ к лечению, несмотря на наличие огромного количества фармакологических препаратов для нормализации артериального давления (АД). АГ считается резистентной, если на фоне приема трех и более антигипертензивных препаратов, включая диуретик, в максимальных либо максимально переносимых дозах не удается достичь целевых уровней АД [241].

Сохранение высоких цифр АД на фоне адекватной терапии сопряжено с высочайшим сердечно-сосудистым риском, почти в 1,5 раза превышающим таковой при контролируемом течении заболевания [242]. В связи с этим больные, страдающие резистентной к терапии АГ (РАГ), нуждаются в активном, даже агрессивном лечении. Однако, назначение большого количества препаратов неизбежно ведет к снижению приверженности пациентов к лечению.

На сегодняшний день уровень распространенности РАГ точно не известен. По данным разных авторов она варьирует в пределах 9–35% всех больных, страдающих гипертонической болезнью (ГБ) [241, 243, 244]. Точные причины ее формирования также не определены. К факторам риска развития резистентности относят старший возраст, женский пол, более высокий уровень систолического АД (САД), наличие метаболических нарушений (ожирение, сахарный диабет (СД) 2 типа), а также гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) и высокую вариабельность АД [241, 245, 246, 247]. По некоторым данным, среди всех случаев резистентности большой процент составляет изолированная систолическая артериальная гипертензия (ИСАГ) [248]. Поэтому существенное внимание уделяется уровню пульсового артериального давления (ПАД), отражающему взаимодействие ударного объема сердца и эластических свойств артериального русла.

Гиперсимпатикотония сопутствует большинству провоцирующих АГ состояний: ожирение, гиперинсулинемия, синдром обструктивного апноэ сна [249]. Повышенная активность симпатической нервной системы (СНС) является основной причиной возникновения и поддержания АГ и развития серьезнейших ее осложнений [250]. При почечной гиперсимпатикотонии происходит нарушение функции длительной регуляции АД: повышение канальцевой реабсорбции натрия, задержка воды, повышение выделения ренина, а также уменьшение почечного кровотока за счет спазма артериол и снижения скорости клубочковой фильтрации. Медиатор СНС норэпинефрин усиливает активность натрий-калиевой-АТФазы в эпителиальных клетках проксимальных почечных канальцев, способствуя задержке натрия [251]. Взаимосвязь СНС с функционированием ренин – ангиотензин - альдостероновой системы (РААС) при гипертензии осуществляется посредством, в том числе, ангиотензина II, который ослабляет барорефлекторный контроль [252] и усиливает периферический ответ на симпатическую стимуляцию в результате увеличения пресинаптического выделения норадреналина [253]. РААС играет ключевую роль в повреждении органов-мишеней при артериальной гипертензии, инициируя развитие ГЛЖ, а также фиброза и ремоделирования сердца и сосудов.

Симпатическая гиперактивация, являясь основной причиной резистентности, рассматривается, кроме того, как один из патогенетических факторов прогрессирования атеросклероза посредством запуска каскада воспалительных реакций. Последнее сопряжено с выбросом большого количества провоспалительных цитокинов, а также острофазовых белков [254].

Тяжелейшей группой в отношении грозных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) остаются пациенты с РАГ, ассоциированной с ишемической болезнью сердца (ИБС), и количество их неуклонно растет. Для предотвращения сердечно-сосудистых катастроф целесообразно использовать все доступные на сегодняшний день технологии.

Ренальная денервация (РДН) уже давно не является новым способом лечения АГ: антигипертензивный эффект вмешательства подтвержден в ряде исследований [255]. Однако, чтобы отвечать современным требованиям, метод обязан не только приводить к снижению АД, но и работать в отношении профилактики поражения органов - мишеней. Здесь РДН также показала себя конкурентоспособной методикой, продемонстрировав кардио-, нефро- и даже нейропротективные эффекты [256, 257, 258].

На сегодняшний день отмечается повторная волна повышения интереса к ренальной денервации, о чем свидетельствует большое количество научных исследований, касающихся данного метода, представляемых на международных конференциях, и продолжающиеся разработки новых методик проведения процедуры.

В отделении артериальных гипертензий НИИ кардиологии (Томск) накоплен большой опыт ведения пациентов с резистентной АГ и различной ассоциированной патологией, которым выполнена процедура ренальной денервации. Всесторонне продолжают изучаться механизмы антигипертензивного и органопротективного действия РДН, аспекты большей либо меньшей выраженности этих эффектов.

Цель исследования: Изучить механизмы отдаленной антигипертензивной и органопротективной эффективности ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией.

Задачи исследования:

1. Изучить динамику и степень выраженности снижения АД под влиянием ренальной денервации у больных с резистентной АГ на протяжении двухлетнего периода наблюдения.

2. Определить уровни содержания в крови ренина и альдостерона, изучить динамику этих показателей в течение двух лет после ренальной денервации и их взаимосвязи с регрессом АГ и ГЛЖ.

3. Установить клиничко – биохимические показатели, ассоциированные со снижением уровня артериального давления в динамике двухлетнего наблюдения после ренальной денервации.

4. Выявить особенности динамики содержания в крови провоспалительных цитокинов и маркеров сосудистого фиброза после ренальной денервации в зависимости от наличия ассоциированной патологии и динамики АД.

5. Разработать новые подходы к определению дифференцированных показаний для использования инвазивных методов лечения АГ на основе выявления предикторов эффективности лечения.

Материалы и методы исследования. Исследование было выполнено на базе отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии СО РАН (ныне Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук) за счет средств финансирования поисковых научных исследований «Разработка и внедрение новых методов диагностики и лечения пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском осложнений», одобрено локальным Этическим Комитетом.

В исследование включено 77 пациентов, 46 женщин и 31 мужчина, средний возраст 57 (51; 62) лет. Исходное среднесуточное САД составило $159,95 \pm 18,52$ мм рт. ст., среднесуточное диастолическое АД (ДАД) $89,88 \pm 16,51$ мм рт. ст.

Клинические методы исследования.

Всем пациентам, вошедшим в исследование, проводились:

1. Опрос с выявлением жалоб, связанных с повышением артериального давления.

2. Сбор данных анамнеза, включавший стаж ГБ, уровни АД за последние несколько лет, схемы антигипертензивного лечения, наличие таких факторов риска как курение, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний. Также активно выяснялись другие аспекты, способные влиять на уровень АД, включая стресс, гиподинамию, чрезмерное употребление поваренной соли и алкоголя, возможный прием некоторых ЛС. Приверженность к лечению оценивалась со слов пациента.

3. Физикальное обследование: внешний осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация. Определение антропометрических показателей – рост и вес. Далее рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) каждого пациента по формуле:

$$\text{ИМТ} = m/h^2,$$

где m – масса тела в килограммах; h – рост в метрах.

Значения ИМТ классифицировались следующим образом: 25–29,9 – избыточная масса тела, 30–34,9 – ожирение I степени, 35–39,9 – ожирение II степени, более 40 – ожирение III степени.

Наличие абдоминального ожирения оценивалось по объему талии пациента: ≥ 94 см у мужчин, ≥ 80 см у женщин.

Исходная клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 54.

Таблица 54 – Исходная клиническая характеристика обследованных пациентов ($M \pm SD$; Me (LQ; UQ))

Показатель	Абсолютное количество	% отношение
Всего больных	77	100
Мужчины / женщины	31 / 46	40 / 60
Возраст, годы	57 (51; 62)	
Стаж АГ	20 (12; 32)	
Стадия ГБ: II / III	32 / 45	41,6 / 58,4
Количество постоянно принимаемых антигипертензивных препаратов	4,16 (3,95; 4,36)	
СД 2 типа	36	46,8

Продолжение таблицы 54		
НТГ	8	10,4
Курение	18	23,4
Дислипидемия	53	68,8
ИМТ	33,9 (31,0; 37,2)	
Избыток массы тела	13	16,9
Ожирение I степени	31	40,3
II степени	18	23,4
III степени	11	14,3
Абдоминальное ожирение	63	81,8
ГЛЖ	67	87,0
Атеросклероз сонных артерий	64	83,1
Ишемическая болезнь сердца	35	45,5
ИМ в анамнезе	2	2,6
ОНМК в анамнезе	9	11,7
Семейный анамнез ранних ССЗ	27	35,1
Примечание - АГ – артериальная гипертензия; ГБ – гипертоническая болезнь; СД – сахарный диабет 2 типа; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; ИМТ – индекс массы тела; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.		

Каждый пациент получал индивидуально подобранную схему антигипертензивных препаратов в количестве трех и более в максимально переносимых дозах, в 100% случаев включавшую диуретик. Среднее количество постоянно принимаемых лекарственных средств (ЛС) на момент включения в исследование составило 4,16 (3,95; 4,36). Количество препаратов, их дозы, а также качественный состав антигипертензивной терапии в динамике двухлетнего наблюдения значимо не менялись (таблица 55).

Таблица 55 – Структура антигипертензивной терапии в динамике наблюдения пациентов

Класс антигипертензивного препарата	Исходно		6 мес.		1 год		2 года	
		(%)		(%)		(%)		(%)
Диуретик	77	100	77	100 $p_1=1,0$	71	100 $p_2=1,0$	53	100 $p_3=1,0$
и-АПФ / АРА	75	97,4	75	97,4 $p_1=1,0$	69	97,2 $p_2=0,93$	52	98,1 $p_3=0,79$
Продолжение таблицы 55								

АКК	59	76,6	54	70,1 p ₁ =0,36	52	73,2 p ₂ =0,63	42	79,2 p ₃ =0,72
β-блокатор	60	77,9	61	79,2 p ₁ =0,84	55	77,5 p ₂ =0,95	42	79,2 p ₃ =0,86
α-блокатор	8	10,4	8	10,4 p=1,0	10	14,1 p ₂ =0,49	6	11,3 p ₃ =0,87
Препарат центрального действия	17	22,1	14	18,2 p ₁ =0,55	11	15,5 p=0,31	9	16,9 p ₃ =0,48
Антагонист альдостерона	24	31,2	26	33,7 p ₁ =0,73	26	36,6 p ₂ =0,48	20	37,7 p ₃ =0,44
Примечание - и-АПФ- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА- антагонисты рецепторов ангиотензина II; АКК- антагонисты кальциевых каналов; β-блокатор – бета-адреноблокатор; α-блокатор – альфа-адреноблокатор; p ₁ - сравнительный анализ показателей через 6 месяцев с исходными значениями; p ₂ - сравнительный анализ показателей через 1 год с исходными значениями; p ₃ - сравнительный анализ показателей через 2 года с исходными значениями								

Единичные случаи замены препарата внутри одного класса в эквивалентной дозировке, либо замена класса препарата на сопоставимый по антигипертензивному эффекту проводились преимущественно по причине развития нежелательных эффектов строго под наблюдением врача-исследователя в соответствии с правилами GMP.

Лабораторные и инструментальные методы исследования. Всем пациентам выполнялись рутинные методы исследования, включавшие общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, исследование мочи на суточный белок для выявления возможной сопутствующей патологии и противопоказаний к оперативному лечению.

Забор крови осуществлялся стандартным способом из локтевой вены утром натощак. Уровень креатинина крови определялся на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab и выражался в мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study):

СКФ (мл/мин/1,73 м²) = 175 × (креатинин сыворотки, мкмоль/л / 88,4)^{-1,154} × (Возраст, лет)^{-0,203} × (0,742 для женщин).

Пациенты с исходной СКФ <30 мл/мин/1,73 м², что соответствует 4–5 стадии хронической болезни почек, в исследование не включались.

Для определения концентраций биохимических показателей использовался метод иммуноферментного анализа согласно инструкциям производителей. Образцы крови забирались до процедуры ренальной денервации, через 6 мес., 1 и 2 года после нее. После взятия крови из вены ее центрифугировали, плазму замораживали и хранили при -70°С до проведения окончательного анализа.

Уровень ренина определяли наборами для определения активного ренина в сыворотке и плазме IBL International (Германия); нормальными считались значения, не превышающие 31,2 пг/мл, уровень альдостерона - наборами DBC (Канада); нормальный диапазон значений 25–315 пг/мл. Матриксную металлопротеиназу -2 (ММП-2) определяли наборами производства R&D Systems (США). Тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) и матриксную металлопротеиназу-9 (ММП-9) – affymetrix eBioscience (США); диапазон нормальных значений для ТИМП-1 составляет 11–743 нг/мл, для ММП-9 – 2–139,4 нг/мл, для ММП-2 – 139–365 нг/мл. Уровень высокочувствительного СРБ (вч-СРБ) определялся наборами Biomerica (Германия), нормальные показатели – 0,068–8,2 мг/л, фактор некроза опухолей- α (ФНО- α) – наборами реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест».

Перед забором крови для дальнейшего исследования у пациентов исключались островоспалительные процессы путем полного клинического и лабораторного обследования, в том числе оценки уровня лейкоцитов крови, скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка в островоспалительном диапазоне. Соответственно, исключался прием препаратов, влияющих на интенсивность воспалительной реакции.

В суточной моче, собираемой пациентами в течение 24 ч, определяли ионы натрия количественным методом на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab.

Суточное мониторирование АД (СМАД) выполнялось системой полностью автоматического измерения артериального давления АВРМ-04 (Meditech, Венгрия), основанной на осциллометрическом методе с определением среднесуточных показателей САД, ДАД и ПАД, рассчитанных как средние значения всех САД ДАД и ПАД, зафиксированных прибором за сутки, соответственно. Во время проведения СМАД пациенты принимали все назначенные антигипертензивные препараты в обычном режиме, вели привычный образ жизни без какого-либо ограничения физической активности. В исследование включались протоколы СМАД с процентом успешных измерений более восьмидесяти.

Всем пациентам проводилось стандартное эхокардиографическое исследование (двухмерная- и доплер-эхоКГ) на ультразвуковой системе iE33 (Philips, USA). Исследование выполнялось в соответствии со стандартным протоколом с использованием парастернального и апикального доступов. Количественную эхоКГ оценку структуры и функции камер сердца проводили согласно рекомендациям Американского и Европейского общества специалистов по эхокардиографии (EAE/ASE, 2015) [259]. Оценивались масса миокарда (ММ) и индекс массы миокарда (ИММ) левого желудочка, который рассчитывался по формуле:

$ИММ = ММ / S$ пов-ти тела,

где ММ – масса миокарда левого желудочка; S пов-ти тела – площадь поверхности тела. Наличие ГЛЖ констатировалось при индексе массы миокарда >95 у женщин и >115 у мужчин.

Критерии включения в исследование:

1. Мужчины и женщины в возрасте до 80 лет с эссенциальной АГ.
2. Уровень АД 140/90 мм рт. ст. и выше на фоне приема трех и более антигипертензивных препаратов, один из которых диуретик.

Критерии исключения:

1. Симптоматический характер АГ.
2. Диаметр почечной артерии менее 3 мм.
3. Хроническая болезнь почек 4-5 стадии (скорость клубочковой фильтрации (MDRD) <30 мл/мин/1.73 м²).
4. Распространённые заболевания/поражения почечных артерий с вовлечением большей части общего ствола.
5. Анафилактические реакции на рентген-контрастные препараты в анамнезе.
6. Высокий риск осложнений вмешательства вследствие тяжелых сопутствующих заболеваний или состояний.

После клиническо-инструментального обследования выполнялась ренальная денервация в условиях рентгеноперационной НИИ кардиологи (г. Томск). Трансфеморальным доступом осуществлялось введение катетера до просвета почечных артерий с проведением их ангиографии. Далее под рентгеновским контролем эндокардиальным катетером либо системой Symplicity выполнялась серия точечных аблаций со средним количеством радиочастотных воздействий суммарно с двух сторон 13±2. По окончании процедуры проводилась контрольная ангиография почечных артерий для исключения ранних послеоперационных осложнений. На место пункции бедренной артерии накладывалась давящая повязка.

Через 6 мес. после РДН обследовано 77 больных. Через 1 год обследование прошел 71 пациент. Из 6 выбывших, один больной умер от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по геморрагическому типу, еще один – от причин, не связанных с ССЗ, остальные четверо отказались от обследования \ не вышли на связь.

Через два года обследовано 53 пациента, 15 человек выбыли по причине отказа / отсутствия контакта, один умер вследствие инфаркта миокарда (ИМ), двое - от причин не связанных с основным заболеванием.

Если среднесуточное САД в динамике снижалось на 10 и более мм рт. ст. по сравнению с исходным, пациента относили к группе респондеров, в противном случае – к группе нереспондеров.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10,0. Гипотеза о гауссовом распределении проверялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. В случае нормального распределения выборки данные представлялись в виде среднего значения со среднеквадратичным отклонением ($M \pm SD$) либо среднего значения и 95% доверительного интервала ($M (95\%CI)$), а сравнение данных в таких выборках – с помощью t-критерия Стьюдента. При отсутствии согласия с нормальным законом распределения данные представлялись в виде медианы и межквартильного размаха ($Me (LQ; UQ)$), для определения достоверности межгрупповых различий использовался тест Манна-Уитни, для оценки динамики показателей – тест Уилкоксона. Оценка корреляционных связей осуществлялась с использованием параметрического корреляционного коэффициента Пирсона, а в случае с неправильным распределением - рангового коэффициента Спирмена. Статистическая значимость различий в частоте появления качественных признаков оценивалась с помощью критерия χ^2 . Во всех процедурах статистического анализа различия величин оценивались как значимые при $p < 0,05$.

Результаты. Отдаленные результаты ренальной денервации и возможные механизмы их реализации.

Прежде всего, в исследовании подтверждалась антигипертензивная эффективность ренальной денервации в течение, по крайней мере, двух лет после выполнения процедуры. Так уровни среднесуточных САД и ДАД снижались значимо по сравнению с исходными показателями, степень снижения достигла максимума через два года (таблица 56).

Динамика среднесуточных показателей САД и ДАД через 6 мес. составила -13 ± 8 мм рт. ст., через год ($n=71$) -14 ± 7 мм рт. ст., через 2 года ($n=53$) $-15,5 \pm 9$ мм рт. ст. по сравнению с исходом соответственно ($p=0,000$). Средний уровень ПАД снизился через 6 мес. на 5 мм рт. ст., через один и два года – на 6 мм рт. ст. по сравнению с исходным ($p=0,000$) (рисунок 49).

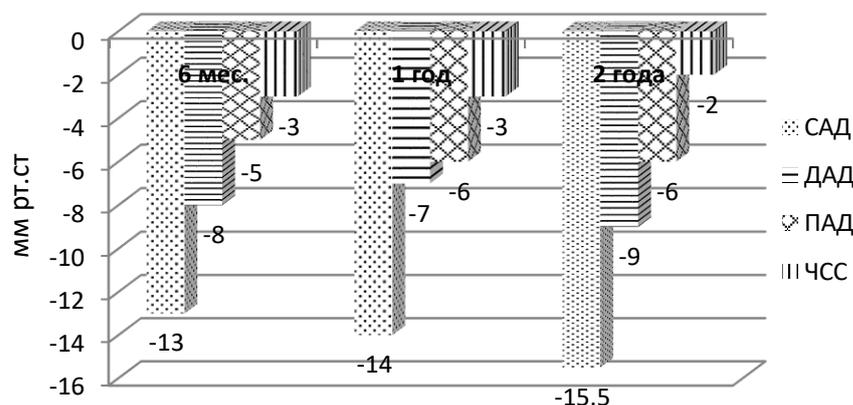


Рисунок 49 – Динамика снижения среднесуточных показателей АД и ЧСС после РДН

При этом через 6 мес. в группе респондеров оказалось 49 пациентов (64%), через 1 год 45 из 71 обследованного (63%), через 2 года - 35 из 53 пациентов (66%). Друг от друга группы отличались по уровню исходного САД, которое составило 164 ± 20 мм рт. ст. у респондеров и 152 ± 11 мм рт. ст. у нереспондеров ($p=0,000$), гендерному соотношению и массе тела. Большая часть респондеров были женщинами (69,4%), нереспондеров – мужчинами (57,1%), что оказалось статистически значимым различием ($\chi^2=5,21$; $p=0,022$). Также респондеры оказались более тучными: средний ИМТ в этой группе составил 34,5 (32,3; 39,5) против 31,9 (28,3; 35,0) у нереспондеров ($p=0,024$).

Органопротективное действие РДН оценивалось, прежде всего, по динамике степени выраженности ГЛЖ, критерием которой служил ИММ >95 у женщин и >115 у мужчин, рассчитанный с учетом ММЛЖ, определяемой при эхокардиографии. ГЛЖ диагностирована исходно у 87% ($n=67$) пациентов. Средние показатели ММЛЖ постепенно снижались, статистически значимо через 6 и 12 мес., и составили исходно $269,8 \pm 78,8$ г, через 6 мес. - $254,1 \pm 68,5$ г, через 1 год - $252,3 \pm 59,9$ г. Через 2 года тенденция к снижению сохранилась, не достигнув, однако, статистической значимости; средняя ММЛЖ составила $250,9 \pm 68,6$ г. Средние значения ИММЛЖ у пациентов в динамике значимо снижались через 1 год после вмешательства (таблица 56).

Таблица 56 – Динамика среднесуточных уровней САД и ДАД, ММЛЖ, ИММЛЖ М±SD

Показатель	Исходно	6 мес.	1 год	2 года
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	160±18,5	147±18 p=0,000	146±15 p=0,000	144,5±19 p=0,000
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	90±16,5	82±15 p=0,000	83±12 p=0,000	81±14 p=0,000
ММЛЖ, г	269,8±78,8	254,1±68,5 p=0,020	252,3±59,9 p=0,000	250,9±68,6 p>0,05
ИММЛЖ	134,7±36,3	127,0±33,8 p>0,05	126,6±29,9 p=0,020	128,8±35,6 p>0,05
Примечание - САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем.				

Просматривалась умеренная корреляция степени снижения систолического АД с его исходным уровнем: через 6 мес. ($r=0,52$, $p<0,05$), через 1 год ($r=0,58$, $p<0,05$) и, даже более выражено, через 2 года после РДН ($r=0,66$, $p<0,05$).

Показатели ММЛЖ и ИММЛЖ в группах респондеров и нереспондеров представлены в таблице 57. Вне зависимости от динамики АД имелись тенденции к уменьшению степени ГЛЖ в обеих группах. При этом статистическая значимость изменений наблюдалась лишь в группе респондеров на сроке наблюдения 1 год (что объясняется малым количеством больных в каждой из групп). Межгрупповых различий не было ($p>0,05$).

Таблица 57 – Динамика уровней ММЛЖ и ИММЛЖ в группах респондеров и нереспондеров, М±SD

Показатель	Срок	Респондеры	Нереспондеры
ММЛЖ	Исходно	264,4±73,5	279,2±87,9
	6 мес.	250,4±73,7, $p>0,05$	260,4±59,1, $p>0,05$
	1 год	245,9±56,1, $p=0,030$	262,9±65,6, $p=0,070$
	2 года	242,6±71,0, $p>0,05$	261,4±65,4, $p>0,05$
ИММЛЖ	Исходно	132,6±351	138,4±38,7
	6 мес.	125,7±37,6, $p>0,05$	129,2±26,5, $p>0,05$
	1 год	123,7±29,0, $p=0,020$	131,4±31,4, $p>0,05$
	2 года	121,4±39,4, $p>0,05$	137,1±29,8, $p>0,05$
Примечание - ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда			

левого желудочка, p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем.

Для лучшего понимания механизмов антигипертензивного эффекта РДН изучалась динамика уровней активного ренина и альдостерона в условиях модуляции СНС под влиянием процедуры. Кроме того, были определены изменения в электролитном составе мочи. В частности, исследовалась суточная экскреция натрия в течение двухлетнего периода наблюдения, т.к. задержка натрия и воды при участии РААС является одним из ключевых как компенсаторных, так и патологических механизмов повышения и длительного поддержания уровня АД.

Концентрация активного ренина, не изменяясь через 6 месяцев, существенно снижалась к году наблюдения ($p=0,000$). Через 2 года средние уровни данного гормона оставались более низкими, нежели в исходе, утратив статистическую значимость ($p>0,05$). Динамика альдостерона в течение двух лет после РДН оставалась однонаправленной в сторону уменьшения, достигнув значимости к двум годам наблюдения. Кроме того, через 2 года наблюдалось значимое повышение натрийуреза, тенденция к которому имела и на более ранних этапах обследования (таблица 58).

Зависимости уровня изучаемых показателей от уровня АД и степени его снижения в течение двух лет обнаружено не было ($p>0,05$).

Таблица 58 – Динамика уровней ренина, альдостерона и натрийуреза под влиянием РДН, $M \pm SD$; Me (LQ; UQ)

Показатель	Исходно	6 мес.	1 год	2 года
Ренин, пг/мл	16,6 (12,2; 21,0)	16,6 (11,2; 24,0) $p>0,05$	7,2 (2,7; 17,5) $p=0,000$	9,4 (1,0; 31,5) $p>0,05$
Альдостерон, пг/мл	216,2 (167,0; 244,9)	215,1 (176,8; 265,2) $p>0,05$	198,4 (143,6; 243) $p=0,051$	181,7 (147,9; 255,6) $p=0,020$
Натрий, ммоль/сут	105,7 (78,0; 127,0)	113,0 (90,0; 157,0) $p>0,05$	111,0 (88,0; 164,9) $p>0,05$	178,9 (123,4; 234,0) $p=0,000$

Примечание - p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем.

Доказано, что наличие резистентной АГ непосредственно связано с увеличением объема внутрисосудистой жидкости. Поэтому наибольшее значение в лечении этого

состояния имеет уменьшение задержки натрия и воды, ведущее к постепенному, но длительному снижению АД.

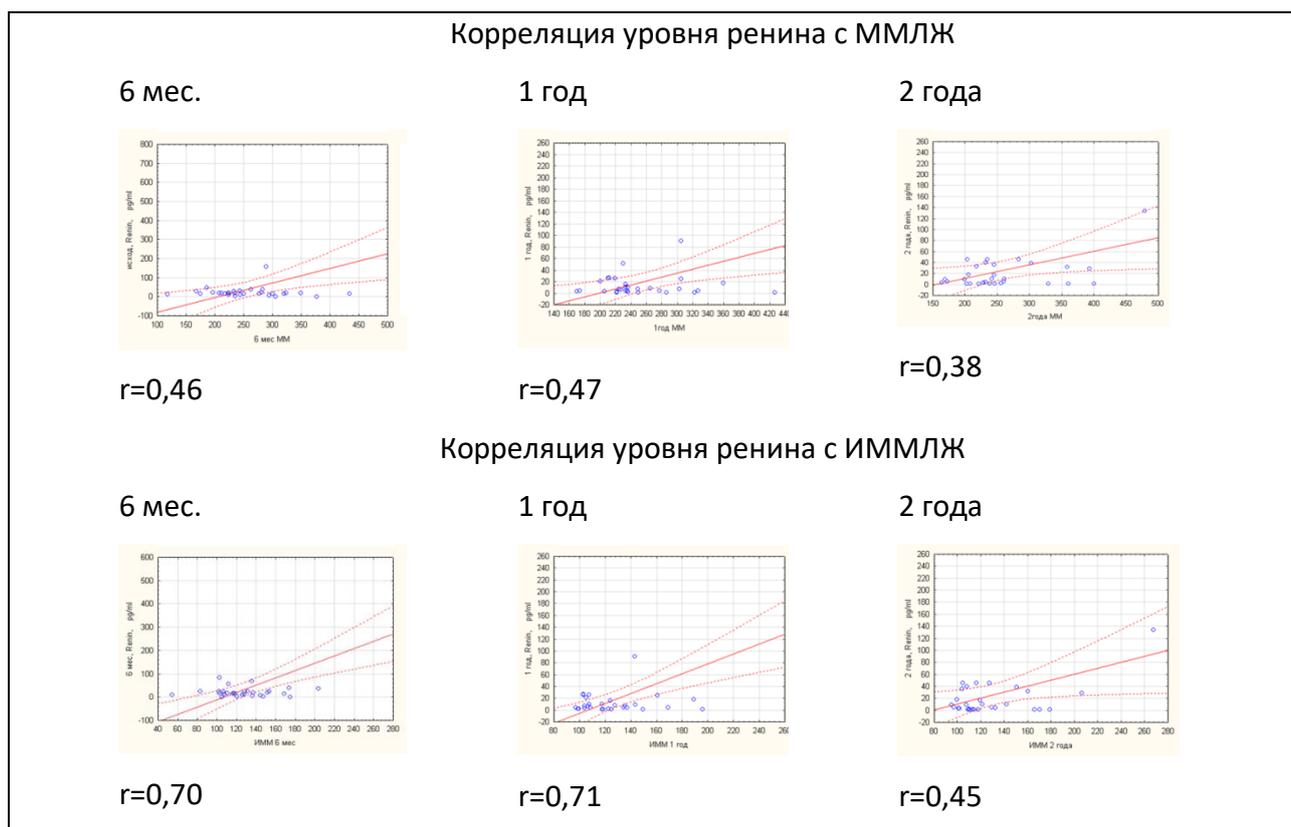


Рисунок 50 – Корреляции ММ и ИММ ЛЖ с уровнями ренина в динамике после РДН
($p < 0,05$)

О долгосрочности эффекта ренальной денервации свидетельствуют как сохранение антигипертензивного действия, так и прогрессирующее снижение уровня альдостерона, сопровождающееся повышением натрийуреза.

При этом выявлена умеренная корреляционная связь между концентрацией активного ренина плазмы и ММЛЖ, а также умеренная и сильная корреляционная связь с ИММЛЖ у пациентов в динамике наблюдения после операции. Так при сопоставлении уровней ренина и ММЛЖ через 6 мес., 1 и 2 года коэффициенты корреляции составили $r=0,46$, $r=0,47$ и $r=0,38$, $p < 0,05$ соответственно. Корреляционные связи уровней ренина плазмы с ИММЛЖ в динамике оказались следующими: исходно $r=0,58$, через 6 мес. $r=0,70$, через 1 год $r=0,71$, через 2 года $r=0,45$, $p < 0,05$ (рисунок 50), при отсутствии значимых связей с массой тела ($p > 0,05$).

Наблюдаемый нами регресс ГЛЖ, коррелирующий с уровнями ренина и не зависящий от снижения АД может рассматриваться как независимое кардиопротективное действие инвазивного лечения. Существенное значение приобретает также сохранение наблюдаемых эффектов на протяжении длительного периода, так как процесс повреждения органов-мишеней, как правило, значительно пролонгирован во времени.

Согласно результатам настоящего исследования, можно предположить, что за счет снижения симпатической стимуляции на периферии ренальная денервация приводит к уменьшению активности РААС. Это влечет за собой как снижение уровней непосредственных ее компонентов, так и повышение натрийуреза, что можно рассматривать как один из механизмов антигипертензивного действия вмешательства, реализующихся, по крайней мере, в течение двух лет.

Динамические изменения концентраций изучаемых биохимических маркеров в группах респондеров и нереспондеров представлены в таблице 59.

Сходная динамика уровней ренина, альдостерона, а также суточного натрийуреза наблюдалась в обеих группах, значимость изменений наблюдалась преимущественно в группе респондеров (как более многочисленной), межгрупповых различий не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 59 – Динамика уровней ренина, альдостерона и натрийуреза под влиянием РЧА почечных артерий в группах респондеров и нереспондеров, $M \pm SD$; Me (LQ; UQ)

Показатель	Срок	Респондеры	Нереспондеры
Ренин	Исходно	15,8 (10,2; 19,8)	18,2 (12,2; 29,0)
	6 мес.	14,4 (11,0; 23,6), $p > 0,05$	17,9 (12,6; 24,0), $p = p > 0,05$
	1 год	7,7 (1,5; 20,0), $p = 0,010$	5,9 (3,1; 17,5), $p = 0,010$
	2 года	8,9 (0,8; 39,5), $p > 0,05$	11,9 (2,7; 31,5), $p = p > 0,05$
Альдостерон	Исходно	208,6 (167,0; 245,9)	221,0 (167,0; 244,9)
	6 мес.	209,6 (179,7; 304,5), $p > 0,05$	217,0 (175,1; 250,2), $p > 0,05$
	1 год	191,0 (143,6; 248,1), $p = 0,040$	202,9 (136,4; 243,0), $p > 0,05$
	2 года	172,6 (125,2; 252,6), $p = 0,020$	191,0 (147,9; 253,0), $p > 0,05$
Натрий, ммоль/сут	Исходно	106,7 (88,0; 149,0)	102,0 (75,5; 118,0)
	6 мес.	115,8 (90,0; 157,0), $p > 0,05$	110,0 (86,0; 160,0), $p > 0,05$
	1 год	115,0 (89,0; 188,8), $p > 0,05$	104,0 (88,0; 147,0), $p > 0,05$
	2 года	174,0 (137,9; 200,8), $p = 0,003$	189,0 (89,5; 238,6), $p = 0,039$
Примечание - p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем.			

4.1 Динамика показателей воспаления и сосудистого фиброза под влиянием ренальной денервации

Патогенез негативных эффектов РААС связывают и с развитием воспалительного процесса. Избыточная активация компонентов этой системы при АГ приводит к выделению большого количества провоспалительных цитокинов и острофазовых белков

[260]. Это ведет к повреждению органов-мишеней (сердце, кровеносные сосуды, почки), развитию атеросклероза [261] и, в целом, значительному повышению риска ССО.

Кроме того, в последние годы все большее внимание уделяется процессам формирования сосудистого фиброза у пациентов с АГ. Особое значение придается изменению концентрации матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, которые являются ключевыми в механизмах формирования нарушений структуры соединительной ткани.

Можно предполагать, что воздействие на локальные компоненты симпатoadrenalовой системы посредством РДН будут способствовать уменьшению интенсивности иммуновоспалительных изменений. В связи с этим нами были определены концентрации уровней ММП-2, 9 и ТИМП-1, а также вч-СРБ в течение двух лет после РДН (таблица 60).

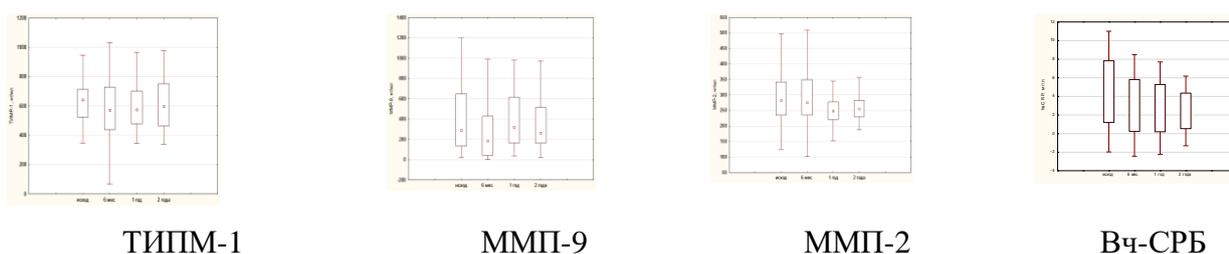
Таблица 60 – Динамика концентраций ММП-2, 9, ТИМП-1 и вч-СРБ до и после РДН у пациентов с РАГ (M±SD; Me (LQ; UQ))

Показатель	Исходно	6 мес.	1 год	2 года
ТИМП-1, нг/мл	642,8 (525,8; 713,7)	572,8 (439,9; 728,3) p=0,312	574,6 (480,1; 701,3) p=0,584	596,7 (465,9; 752,7) p=0,855
ММП-9, нг/мл	288,5 (134,0; 649,0)	187,2 (42,4; 427,7) p=0,013	318,9 (166,3; 617,2) p=0,349	264,2 (161,2; 512,8) p=1,0
ММП-2, нг/мл	282,2 (234,3; 342,4)	275,2 (235,1; 349,8) p=0,457	249,2 (221,2; 277,8) p=0,029	255,2 (229,7; 282) p=0,188
hs-CRP, мг/л	4,52±3,31	3,03±2,79 p=0,011	2,74±2,54 p=0,005	2,44±1,91 p=0,000
Примечание - ТИМП-1 – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1; ММП-9 – матриксная металлопротеиназа-9; ММП-2 – матриксная металлопротеиназа-2; hs-CRP – высокочувствительный С-реактивный белок; p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем.				

В динамике наблюдалось некоторое снижение среднего уровня ТИМП-1 после вмешательства, статистически, однако, не значимое (p>0,05). Динамика уровней ММП была разнонаправленной. В частности, уровень ММП-9 снижался через 6 мес. после вмешательства (p=0,013), а далее снова нарастал; степень снижения уровня ММП-2

достигла статистической значимости к году наблюдения ($p=0,029$), но через 2 года нивелировалась ($p>0,05$). Средний уровень ТИМП-1 и ММП-2 на всех точках исследования находился в пределах референсных значений, тогда как уровень ММП-9 оставался повышенным. Средний уровень вч-СРБ в динамике не выходил за рамки нормального диапазона.

Степень снижения уровня вч-СРБ по сравнению с исходным уровнем была статистически значимой на всех сроках наблюдения за пациентами, причем в динамике она увеличивалась (рисунок 51).



ТИМП-1

ММП-9

ММП-2

вч-СРБ

Рисунок 51 – Динамика концентраций ММП-2, 9, ТИМП-1 и вч-СРБ до и после РДН у пациентов с РАГ

Длительное повышение АД ассоциировано со структурными и функциональными повреждениями артерий, которые, в свою очередь, способствуют поддержанию артериальной гипертензии и возникновению ее осложнений [262]. Симпатическая гиперактивация, являясь основной причиной резистентности, рассматривается, кроме того, как один из патогенетических факторов прогрессирования атеросклероза посредством запуска каскада воспалительных реакций. Тяжелейшую группу в отношении развития ССО составляют пациенты с РАГ, ассоциированной с ишемической болезнью сердца, которые в данном исследовании составили практически половину всех больных (45,5%). В связи с этим динамика маркеров воспаления и сосудистого фиброза, также как и артериального давления, под влиянием РДН в данной группе пациентов рассматривалась нами отдельно.

Группу составили 35 человек, 22 женщины и 13 мужчин, средний возраст $60,7\pm 7,8$ лет. Исходный уровень САД, ДАД и ПАД составлял 154 ± 12 мм рт. ст., 82 ± 13 мм рт. ст. и 73 ± 13 мм рт. ст. соответственно, что являлось значимо ниже, чем в группе без ИБС ($p=0,005$ для систолического и $p=0,000$ для диастолического АД). Уровень исходного пульсового АД в группах не отличался ($p>0,05$).

Каждый пациент, помимо антигипертензивных препаратов, получал статины, ацетилсалициловую кислоту в низких дозах. На момент включения в исследование 4-м

пациентам было выполнено стентирование коронарных артерий и 1-му – коронарное шунтирование (КШ). Наличие и степень распространенности коронарного атеросклероза оценивалось с помощью выполнения коронарографии либо мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий.

Динамика среднесуточных уровней САД, ДАД, и ПАД представлены в таблице 61.

За исключением пульсового артериального давления, уровень которого имел лишь тенденцию к снижению, у пациентов с РАГ, вне зависимости от ассоциации с ИБС, наблюдалось значимое снижение АД в течение двух лет после РДН. Исходные уровни систолического ($p=0,006$) и диастолического ($p=0,000$) артериального давления были выше в группе без ИБС.

Таблица 61 – Динамика среднесуточных уровней САД, ДАД, и ПАД у пациентов с РАГ и РАГ + ИБС после ренальной денервации ($M \pm SD$)

Группа пациентов	Показатель	Исходно	6 мес.	12 мес.	2 года
РАГ без ИБС	Среднесуточное САД, мм рт. ст.	165,7 ± 21,3	152,2 ± 19,3 $p=0,000$	146,7 ± 14,9 $p=0,000$	146,6 ± 20,3 $p=0,000$
	Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	96,6 ± 15,9	88,3 ± 13,8 $p=0,000$	84,7 ± 11,9 $p=0,000$	84,8 ± 12,9 $p=0,000$
	Среднесуточное ПАД, мм рт. ст.	69,0 ± 15,0	63,9 ± 15,8 $p=0,006$	62,9 ± 15,0 $p=0,009$	63,4 ± 17,2 $p=0,004$
РАГ+ИБС	Среднесуточное САД, мм рт. ст.	154,3 ± 11,6	142,8 ± 15,1 $p=0,001$	144,0 ± 15,2 $p=0,006$	140,4 ± 15,2 $p=0,009$
	Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	81,5 ± 13,4	74,4 ± 13,8 $p=0,001$	75,5 ± 11,2 $p=0,009$	72,5 ± 12,8 $p=0,005$
	Среднесуточное ПАД, мм рт. ст.	72,9 ± 13,0	68,9 ± 12,9 $p>0,05$	69,0 ± 14,8 $p>0,05$	68,0 ± 12,5 $p=0,054$
Примечание - САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПАД – пульсовое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, p – уровень статистической значимости для изучения динамики изучаемого показателя по сравнению с исходным уровнем					

Матриксные металлопротеиназы совместно с их тканевыми ингибиторами активно изучаются в аспекте ранней диагностики ишемии (ИМ), их роли в последующих процессах репарации и ремоделирования сердца, а также развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). Уже отмечены различные особенности динамики данных показателей в зависимости от развития кардиогенного шока и общей выживаемости пациентов. Показано, что повышенные уровни ТИМП-1 могут рассматриваться как независимый предиктор развития хронической сердечной недостаточности и смертности.

Независимыми предикторами развития ССО являются также такие индикаторы воспалительной активности, как ФНО- α и вч-СРБ.

Проведено сравнение динамики уровней ММП-2, 9 и ТИМП-1, ФНО- α и вч-СРБ в течение 1 года после ренальной денервации у пациентов РАГ в сочетании с ИБС и без нее (таблица 62).

Таблица 62 – Динамика уровней ММП, ТИМП, ФНО- α и вч-СРБ до и после РДН в группах пациентов с РАГ и РАГ+ИБС после ренальной денервации (M \pm SD; Me (LQ; UQ))

Группа пациентов	Показатель	Исходно	6 мес.	12 мес.
РАГ без ИБС	ТИМП-1, нг/мл	647,35 (441,10; 810,30)	551,75 (381,22; 674,70) p=0,016	509,25 (346,60; 699,95) p=0,014
	ММП-9, нг/мл	403,79 (202,05; 709,07)	143,93 (42,03; 412,9) p=0,003	367,2 (190,08; 632,36) p>0,05
	ММП-2, нг/мл	259,79 (219,73; 332,49)	252,06 (216,54; 310,24) p>0,05	247,46 (221,22; 276,74) p>0,05
	hs-CRP, мг/л	4,3 \pm 3,4	3,4 \pm 3,0 p=0,039	2,9 \pm 2,7 p=0,049
	ФНО- α , пг/мл	3,4 \pm 3,4	4,7 \pm 3,3 p>0,05	4,2 \pm 3,5 p>0,05
РАГ+ИБС	ТИМП-1, нг/мл	589,2 (395,70; 667,74)	634,61 (497,14; 757,65) p>0,05	503,70 (365,22; 658,67) p>0,05
	ММП-9, нг/мл	215,28 (117,21; 415,52)	203,56 (67,68; 398,26) p>0,05	231,50 (99,80; 494,58) p>0,05
	ММП-2, нг/мл	272,52 (215,55; 331,47)	283,14 (239,22; 341,00) p>0,05	247,02 (206,84; 270,56) p>0,05
	hs-CRP, мг/л	4,0 \pm 3,5	3,0 \pm 2,5 p>0,05	2,8 \pm 2,4 p>0,05
	ФНО- α , пг/мл	7,0 \pm 3,4	7,4 \pm 2,8 p>0,05	6,6 \pm 3,0 p=0,032
Примечание - ТИМП-1 – тканевой ингибитор матричных металлопротеиназ-1; ММП-9 – матриксная металлопротеиназа-9; ММП-2 – матриксная металлопротеиназа-2; hs-CRP –				

высокочувствительный С-реактивный белок; p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем.

У больных без ИБС имело место значимое снижение уровней ММП-9 через 6 мес., а также вч-СРБ и ТИМП-1 через 6 и 12 мес. после вмешательства, что является благоприятным эффектом в отношении уменьшения сосудистой жесткости после инвазивного лечения. Эта группа отличалась также более высокими исходными уровнями ММП-9 ($p=0,030$). При этом концентрация ФНО- α не менялась.

В группе пациентов с ИБС имело место снижение уровня ФНО- α через год после РДН, исходный уровень которого в данной группе оказался значимо выше ($p=0,018$), и отчетливый тренд к снижению вч-СРБ. Изменений концентраций ММП и ТИМП не наблюдалось, что обусловлено, вероятно, уже имеющимися стойкими изменениями сосудистой стенки, обусловленными атеросклеротическим процессом.

Также была выявлена умеренная корреляционная связь между динамикой ПАД и вч-СРБ в группе с РАГ+ИБС: $r=0,56$ ($p<0,05$) (рисунок 52).

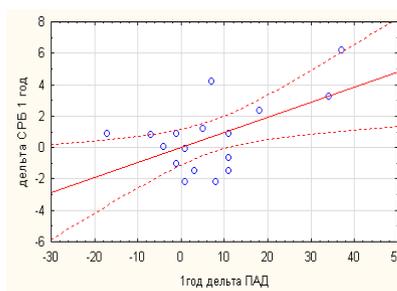


Рисунок 52 – Корреляционная связь изменений ПАД и вч-СРБ у пациентов с РАГ и ИБС через 1 год после РДН ($r=0,56$, $p<0,05$)

Пациенты, участвовавшие в исследовании, имеющие очень высокий риск ССО, наблюдались в отделении АГ в течение длительного времени, до 5 лет. За этот период у 10 пациентов зарегистрированы коронарные события (КС) (10 случаев реваскуляризации, включая 2 по экстренным показаниям ввиду ИМ). Проведен ретроспективный анализ изучаемых показателей, в ходе которого было установлено, что в группе пациентов без КС ($n=25$) уровни ТИМП-1 значимо снижались в течение 1 года после РДН с 604,1 (441,1; 690,2) нг/мл исходно до 499,6 (346,2; 694,6) нг/мл ($p=0,008$). В группе с КС ($n=10$), напротив, концентрации ТИМП-1 имели тенденцию к повышению с 477,9 (395,7; 647,3) нг/мл до 628,1 (513,8; 662,4) нг/мл ($p=0,09$). Таким образом, группа с более благоприятным течением ИБС значимо отличалась от группы с КС по Δ ТИМП-1 через 12 мес. после РДН: 98,3 (-64,2; 206,5) нг/мл, против -127,1 (-206,3; -57,5) нг/мл соответственно ($p=0,04$). Согласно критерию хи-квадрат с поправкой Йетса, в группе со

снижением ТИМП-1 коронарные события наблюдались реже: 6,3% против 33,3% ($\chi^2=4,8$, $p=0,028$). Кроме того, выявлена отрицательная корреляция Δ ТИМП-1 с выраженностью поражения коронарного русла, оцененного по данным коронарографии ($r=-0,41$, $p<0,05$). Эти данные позволяют предположить, что снижение ТИМП-1 после РДН у пациентов с ИБС на фоне РАГ может рассматриваться как благоприятный прогностический фактор в отношении будущих КС в течение, по крайней мере, 5 лет. Пациенты же, у которых наблюдается рост данного показателя, требуют пристального наблюдения ввиду высокого риска возникновения ССО.

Кроме того, отдельно были рассмотрены группы пациентов с различной степенью тяжести коронарного атеросклероза. Как упоминалось ранее, на момент включения в исследование четырем пациентам уже было выполнено стентирование коронарных артерий и одному – КШ. В течение пятилетнего наблюдения еще семи больным выполнено стентирование, троим - КШ.

Так ретроспективно было выделено 2 группы: 1) со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий, потребовавшим выполнения реваскуляризации ($n=15$) и 2) с подтвержденным атеросклерозом коронарных артерий на консервативной терапии ($n=20$). Группы оказались сопоставимы по полу, возрасту, проценту больных, страдавших СД 2 типа, индексу массы тела, уровню исходного среднесуточного САД. У пациентов с более тяжелым поражением коронарных артерий наблюдались более высокие уровни исходного ДАД и ПАД, а через год после РДН в этой группе сохранялся более высокий уровень ПАД (таблица 63).

Таблица 63 – Динамика АД после РДН в группах больных с потребностью в реваскуляризации (группа 1) и без нее (группа 2), М±SD, Ме (LQ; UQ)

Срок	Показатель	Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=20)	p*
Исходно	САД	153,4±9,7	155,1±13,5	0,68
	ДАД	74,5±9,2	86,1±14,3	0,01
	ПАД	78,9±12,8	69,0±12,1	0,03
1 год	САД	149,8±15,5, p>0,05	141,8±13,9, p=0,02	0,17
	ДАД	75,6±10,7, p>0,05	78,8±11,4, p<0,01	0,46
	ПАД	76,2±15,5, p>0,05	63,0±11,9, p>0,05	0,04
Δ	САД	9 (-7; 18,5)	15 (3; 23)	
	ДАД	1,5 (-7,5; 9,0)	7 (4; 16)	
	ПАД	4 (-6,5; 10,5)	3 (-4; 11)	

Примечание - Δ – дельта, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ПАД – пульсовое АД, p – уровень статистической значимости для сравнения показателя через 12 мес. с исходным уровнем, p* - уровень статистической значимости для межгруппового сравнения.

В группе пациентов, получавших консервативное лечение ИБС, наблюдалось значимое снижение среднесуточных САД и ДАД, тогда как в группе реваскуляризации значимой динамики АД через год не наблюдалось (p>0,05)

Значения уровня ФНО-α как исходно (p=0,01), так и через год после РДН (p=0,03), были выше в группе 1, тогда как уровни вч-СРБ у больных не отличались. Через год наблюдения отмечается однонаправленная динамика показателей, тенденция к уменьшению вч-СРБ и ФНО-α в обеих группах без статистически значимых изменений преимущественно по причине малочисленности (p>0,05) (таблица 64).

Таблица 64 – Динамика вч-СРБ и ФНО-α после РДН в группах пациентов с различной степенью выраженности коронарного атеросклероза, М±SD.

Показатель	Группа 1 (n=15)		Группа 2 (n=20)	
	исходно	1 год	исходно	1 год
вч-СРБ, мг/л	3,3±2,5	2,1±1,3	4,9±4,2	3,4±3,0
ФНО-α, пг/мл	9,0±1,2	8,4±1,3	5,7±3,7	5,3±3,4

Примечание - вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа.

Более высокие уровни ФНО-α в группе 1 с одной стороны дают возможность расценивать данный маркер с точки зрения оценки риска возникновения КС у таких

больных, с другой стороны могут в дальнейшем быть использованы для прогнозирования выраженности антигипертензивного эффекта РДН.

Обсуждение. Распространенность артериальной гипертензии, резистентной к лечению, в развитых странах на сегодняшний день составляет около 15% [262], при этом за последние несколько лет отмечается неуклонный рост количества таких больных [263]. Пациенты с резистентной АГ имеют гораздо более высокий уровень сердечно-сосудистого риска и риска смерти от всех причин по сравнению с теми, у кого АД контролируется [264]. Поражение органов-мишеней, частота развития сердечной недостаточности, инсультов, инфарктов миокарда и почечной недостаточности напрямую зависят от степени повышения артериального давления [265]. Возможности фармакотерапии являются в этом отношении ограниченными, так как назначение большого количества ЛС в субмаксимальных дозах у таких пациентов не приводит к нормализации АД. Дальнейшее же увеличение дозировок неуклонно ведет к возникновению побочных эффектов, и, как следствие, снижает приверженность к лечению, а в некоторых случаях объективно требует отмены препарата. В связи с этим в последние годы широко развиваются новые интервенционные методы лечения артериальной гипертензии. Доступные на сегодняшний день высокотехнологичные вмешательства не дают возможности отказаться от приема антигипертензивных препаратов, а, зачастую, и снизить их дозировки. Тем не менее, снижение АД даже на 10 мм рт. ст. существенно снижает сердечно-сосудистый риск [266], что особенно важно для тяжелейших групп больных с сочетанием РАГ и ИБС. Следовательно, инвазивные методы лечения резистентной к фармакотерапии АГ являются обоснованными и, несомненно, требуют дальнейшего изучения и развития.

В настоящем исследовании подтверждается значимое снижение САД, ДАД и ПАД по крайней мере в течение двух лет после инвазивного лечения с сохранением числа «ответчиков» (респондеров, у которых уровень среднесуточного САД снизился на 10 мм рт. ст. и более) в пределах 63-66%.

Снижение уровня пульсового артериального давления под влиянием РДН также является немаловажным аспектом лечения. Этому показателю уделяется большое внимание, так как повышение ПАД считается независимым предиктором кардиоваскулярной смертности в общей популяции, даже более сильным, чем уровень САД. Пульсовое АД отражает взаимодействие ударного объема сердца и эластических свойств артериального русла, возрастающая жесткость которого ведет к повышению ПАД вследствие уменьшения податливости стенок артерий. Возрастание ПАД, как и ИСАГ, можно рассматривать как показатель снижения эластичности сосудов [267]. В частности,

было показано, что повышенный (>50 мм рт. ст.) уровень ПАД ассоциировался с нарушениями гемостаза и эндотелиальной дисфункцией у пациентов со стабильной формой ИБС [268]. С повышением сосудистой жесткости на фоне хронического воспаления может быть связана корреляция динамики ПАД и вч-СРБ в группе пациентов с ИБС, протекающей на фоне РАГ. Необратимыми изменениями стенок артерий, по всей видимости, объясняется отсутствие значимого снижения пульсового давления в данной группе больных.

Для выявления возможных предикторов эффективности симпатической денервации почек было проведено сравнение групп респондеров и нереспондеров по ряду исходных показателей. Помимо более высокого исходного уровня АД, оказалось, что среди респондеров преобладают женщины, среди нереспондеров – мужчины. Притом, что ранее большинство исследований не показали каких-либо гендерных различий в эффективности РДН [269]. Persu A. с коллегами предположили, что причиной большей эффективности ренальной денервации у женщин является более высокая приверженности их к лечению [270]. Другая причина может состоять в том, что ранее в исследования включали преимущественно мужчин, в группе же обследуемых нами пациентов преобладали женщины. Женский пол вообще расценивается как предиктор резистентности АГ к лечению [262]. Кроме того, при измерении мышечной активности симпатических нервов были выявлены некоторые гендерные особенности. Так у молодых женщин, в отличие от молодых мужчин, не обнаруживалось связи уровня симпатической активности с уровнями АД и общего периферического сосудистого сопротивления [271]. С возрастом симпатическая активность увеличивается [249], причем взаимосвязь симпатической активности с уровнем АД с возрастом у женщин повышается даже в большей степени, чем у мужчин [272]. Возможно, к этому приводит изменение эндотелиальной функции, возникающее в постменопаузальном периоде [273]. Вдобавок, с годами у женщин снижается β_2 -индуцированная вазодилатация, которая в молодом возрасте ослабляет у них взаимосвязь СНС с уровнем АД [271]. Большинство женщин, включенных в наше исследование, находились именно в периоде постменопаузы. Вероятно, более устойчивая взаимосвязь симпатической активности с АГ у этой категории больных позволила нам наблюдать чуть более выраженный антигипертензивный эффект.

Также было обнаружено, что в группе с эффективным снижением АД индекс массы тела выше, что совпадает с уже имеющимися данными из небольших исследований [274].

Известно, что ожирение усугубляет течение АГ и является одним из предикторов резистентности [241, 246]. Жировая ткань рассматривается как эндокринный орган, способный активировать РААС, способствуя задержке натрия и воды и гиперволемии. В

исследовании Rossi и соавторов показана корреляция ИМТ и уровня альдостерона плазмы у пациентов без первичного гиперальдостеронизма [275]. У больных, страдающих ожирением, еще более выражена гиперсимпатикотония, которая в нормальных условиях должна приводить к повышению энергетических затрат и снижению массы тела. Однако, в патологических условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии симпатическая гиперстимуляция сердца, сосудов и почек вызывает АГ [276]. 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 [249].

Помимо этого, при ожирении адипоцитами синтезируется избыточное количество провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухолей и др.), усугубляющих эндотелиальную дисфункцию при АГ.

Rohla M. и соавторы в своем исследовании констатировали увеличение САД на 0,7 мм рт. ст. на каждую единицу индекса массы тела и расценивали повышение ИМТ как предиктор неэффективности лечения [277]. В этой ситуации можно сказать, что, действительно, усугубление ожирения у отдельных больных в течение периода наблюдения могло уменьшить антигипертензивный эффект от лечения. Тем не менее, у пациентов с изначально большей массой тела можно ожидать более выраженный ответ на катетерное лечение АГ.

Роль симпатической гиперактивации в развитии гипертензии на сегодняшний день доказана. При почечной гиперсимпатикотонии происходит нарушение функции длительной регуляции АД: повышение канальцевой реабсорбции натрия, задержка воды, повышение выделения ренина с активацией РААС, а также уменьшение почечного кровотока. Как известно, задержка натрия и воды при участии РААС является одним из ключевых как компенсаторных, так и патологических механизмов повышения и длительного поддержания уровня АД.

Данные литературы по вопросу изменений функционирования РААС под влиянием ренальной денервации остаются противоречивыми. Опубликованы результаты исследований, демонстрирующие снижение уровней ангиотензина I и II после вмешательства у свиней [278]. По данным ряда клинических испытаний уменьшались уровни ангиотензина I, ангиотензина II, ренина и альдостерона [279], тогда как другие авторы изменения концентраций ренина не наблюдали [280-282].

В настоящем исследовании обнаружены изменения, ассоциированные со снижением АД в течение двух лет после РДН в виде снижения уровня альдостерона и

повышения натрийуреза, которые могут рассматриваться как один из механизмов терапевтического эффекта РДН. Более отчетливое снижение уровня альдостерона по сравнению с уровнем активного ренина в отдаленные сроки после ренальной денервации может свидетельствовать о том, что антигипертензивная эффективность инвазивного лечения на этом этапе реализуется в большей степени за счет альдостерон-опосредованного эффекта ангиотензина II, нежели прямого его действия.

Наличие у пациентов резистентной к лечению АГ неотъемлемо ведет к поражению органов-мишеней, в первую очередь возникновению гипертрофии левого желудочка. Среди больных, включенных в исследование, ГЛЖ диагностирована у 87%.

Развитие ГЛЖ при АГ - это многофакторный процесс, который не является следствием лишь повышенной нагрузки давлением. Среди нейрогуморальных факторов, ассоциирующихся с развитием ГЛЖ, следует отметить повышение активности симпатoadреналовой системы и опять-таки РААС [283]. Была установлена корреляционная связь регресса ГЛЖ с динамикой уровня активного ренина плазмы при отсутствии таковой со степенью снижения АД, что свидетельствует о самостоятельном кардиопротективном действии РДН, реализующемся, по всей вероятности, в результате модуляции симпатoadреналовой системы и, как следствие, РААС.

Ключевая значимость последней в патогенезе АГ за счет регуляции АД, ренальной гемодинамики, водного и электролитического гомеостаза не вызывает вопросов. Известно также, что РААС вносит существенный вклад в развитие воспаления и ремоделирования сосудистой стенки, а, следовательно, приводит к дисфункции эндотелия и прогрессированию ССЗ.

Поскольку патогенез АГ ассоциирован с гипертрофией и ремоделированием сердца и сосудов под действием повышенной активности РААС на фоне хронического воспаления [284], течение данных процессов под влиянием симпатической денервации почек является предметом активного изучения. Тем не менее, данные литературы по этому вопросу остаются противоречивыми, а длительность сохранения тех или иных эффектов - неизученной.

Длительное повышение АД крайне губительно сказывается на функции эндотелия. Эндотелиальная дисфункция является ранним маркером повреждения сосудов при гипертензии и проявляется в нарушении эндотелий-зависимой вазодилатации, барьерной функции, активации воспаления и коагуляции. Повышение провоспалительной активности ассоциировано также с другими заболеваниями, включая ИБС, сахарный диабет, ожирение, и сопровождается выделением ряда маркеров.

Показано, что у пациентов с АГ отмечаются более высокие уровни ФНО- α по сравнению с лицами без гипертензии [285]. Данный маркер участвует в активации проатерогенных путей метаболизма липидов, сопровождающихся снижением холестерина липопротеидов высокой плотности, повышением липопротеидов низкой плотности, а также повышением экспрессии генов, отвечающих за увеличение продукции потенциально вредных метаболитов прехолестерина и подавление их выведения с помощью желчных кислот [286].

Вч-СРБ - наиболее чувствительный лабораторный маркер воспаления и тканевого повреждения, включенный в критерии стратификации риска развития ССО при АГ. Отмечается тесная взаимосвязь повышенных уровней вч-СРБ с тяжестью атеросклеротического поражения коронарного русла [287], а также с функцией сердца у больных ИБС. Предпринимаются попытки прогнозирования исходов чрескожных коронарных вмешательств в зависимости от уровня данного показателя [288].

Активация симпатической и РААС систем у пациентов, страдающих АГ, коррелирует с воспалительной активностью [289], а изменение цитокинового профиля является, в том числе, одним из следствий гиперсимпатикотонии [254]. Ранее описано снижение концентраций ФНО- α и вч-СРБ после РДН как в доклинических испытаниях, так и у пациентов с РАГ [290-292].

Таким образом, полученные результаты касательно динамики ФНО- α и вч-СРБ, несомненно, являются еще одним дополнительным благоприятным эффектом инвазивного лечения. Особенно важным представляется реализация противовоспалительного действия в группе пациентов с РАГ и ИБС, имеющей крайне высокий риск ввиду как стойкого повышения АД, так и развития и прогрессирования атеросклероза [293]. Показано, что у пациентов с ИБС, протекающей на фоне РАГ, наблюдается снижение коронарного резерва по сравнению с лицами с контролируемым течением АГ [294].

Помимо гемодинамики, в процесс вовлекается РААС, со своей стороны способствуя прогрессированию атеросклероза. Показана взаимосвязь системной активации РААС с распространенностью атеросклеротического поражения у лиц, страдающих СД 2 типа, имеющих повышенные уровни ангиотензиногена, продуцируемого жировой тканью [295]. Имеются результаты по выявлению аллелей ангиотензиногена, ассоциированных с более высокими уровнями вч-СРБ и более тяжелым коронарным атеросклерозом [296]. Одним из механизмов также можно считать провоспалительное действие ангиотензина II, который, взаимодействуя с рецепторами гладких миоцитов, способствует их гипертрофии, активируя при этом липоксигеназу, что

повышает уровень воспаления и способствует окислению холестерина липопротеидов низкой плотности [297].

Полученные в настоящем исследовании снижение уровня ФНО- α и отчетливый тренд к снижению вч-СРБ согласуются с данными литературы; следует, однако, отметить, что тяжелейшая в отношении кардиоваскулярного риска группа больных РАГ, ассоциированной с ИБС, рассматривается нами впервые.

Barcelos A.L.V. с коллегами выявили ассоциацию повышенных концентраций интерлейкина-10 с более тяжелым атеросклерозом коронарных артерий в группе пациентов с метаболическим синдромом, тогда как в отношении ФНО- α такой закономерности авторами не отмечалось [298]. В нашем исследовании были продемонстрированы более высокие уровни ФНО- α у больных с РАГ именно при подтвержденном тяжелом коронарном атеросклерозе и тренд к снижению данного маркера после вмешательства. Таким образом, можно говорить о том, что уровень ФНО- α в некоторой степени отражает тяжесть атеросклеротического поражения коронарного русла у пациентов с РАГ и ИБС, а снижение его после РДН можно расценивать как благоприятный фактор в отношении дальнейшего прогрессирования заболевания.

Немалый интерес представляет также антигипертензивный эффект РДН в группе пациентов с подтвержденным коронарным атеросклерозом в зависимости от тяжести данного процесса. У пациентов с РАГ и ИБС наблюдалось значимое снижение САД и ДАД через год после вмешательства. Вместе с тем, при отдельном рассмотрении динамики АД в группе больных, перенесших реваскуляризацию, констатировано отсутствие значимого снижения АД, из чего следует, что применение метода инвазивного лечения РАГ в данной группе менее эффективно. Кроме того, полученные данные позволяют рассматривать исходный уровень ФНО- α как возможный биохимический маркер, обладающий предикторной значимостью в отношении прогнозирования антигипертензивной эффективности РДН.

Таким образом, впервые показано, что проведение РДН у больных РАГ и ИБС приводит не только к достоверному снижению уровня АД, но и сопровождается снижением маркеров иммуновоспалительных изменений, которым придается большое значение в качестве патогенетических факторов формирования атеросклероза, а также в прогнозировании неблагоприятных исходов. Однако, в группе с тяжелым атеросклерозом антигипертензивное действие РДН оказалось менее выраженным. Также у этих больных отмечались более высокие уровни ФНО- α , что впоследствии, при более детальном изучении, может явиться дополнительным критерием отбора пациентов для более эффективного применения инвазивного лечения РАГ.

Значимость динамики ММП совместно с их ингибиторами, оценивать пока довольно сложно. На фоне показанного угнетения РААС и воспалительной активности ожидалась также реакция со стороны маркеров сосудистого фиброза, патогенетически с ними взаимосвязанного. Так Hong с коллегами после ренальной денервации у крыс наблюдали уменьшение выработки альдостерона и угнетение процессов сосудистого воспаления и фиброза гистологически [299].

Процесс воспаления сопровождается Т-лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрацией стенки эндотелия, выделением большого количества цитокинов, медиаторов воспаления, молекул адгезии, а также ММП, в результате чего активируются процессы фиброза и пролиферации, агрегации тромбоцитов и образования свободных радикалов [300]. В частности, ММП-9 – желатиназа В – является ферментом системы эндопептидаз, принимающих участие в деструкции и ремоделировании внеклеточного матрикса, репарации, мобилизации матрикс-связанных факторов роста и процессинга цитокинов. ММП-9 определялась в нейтрофилах и макрофагах, в фибробластах, хондроцитах и Т-лимфоцитах после стимуляции их цитокинами, а также в инфицированных клетках. В сосудистой стенке металлопротеиназы обнаруживаются в интиме и меди. ММП-9 принимает участие в процессах деградации компонентов межклеточного матрикса. Субстратом ее воздействия являются различные типы коллагенов, эластин, желатин, фибронектин, остеоонектин, плазминоген и др.

Доказано повышение экспрессии ММП-9 после механического повреждения сосудистой стенки, которое, вероятно, способствует ее компенсаторному ремоделированию [301]. Недавние исследования, проведенные на пациентах, страдающих гипертонической болезнью, показали, что с высокой долей вероятности повышенный уровень циркулирующих матриксных металлопротеиназ, в особенности ММП-9, приводит к повышению сосудистой жесткости и развитию сердечно-сосудистых осложнений в целом [302]. Выдвинуты предположения о возможности использования ингибиторов этих ферментов в составе медикаментозной терапии АГ [303]. MMP-2 вместе с MMP-9 участвует в деградации коллагена IV типа, главного компонента базальных мембран, может также разрушать другие типы коллагенов (V, VII и X), эластин и фибронектин.

Количество вновь синтезируемых ММП регулируется в основном на уровне транскрипции, а протеолитическая активность существующих контролируется как активацией проферментов, так и подавлением активных ферментов тканевыми ингибиторами металлопротеиназ. ТИМП экспрессируются во всех органах и тканях. Большинство из них ингибирует активные формы металлопротеиназ, в то время как ТИМП-1 подавляет активность про-ММП-9, предшественника ММП-9. Существуют

исследования, подтверждающие повышенный уровень ТИМП-1 у пациентов, страдающих АГ и не получающих лечения, по сравнению со здоровой группой. Было показано, что повышенный уровень ТИМП-1 коррелирует с ультразвуковыми показателями диастолической дисфункции левого желудочка и рассматривается как маркер фиброза [304].

В литературе описаны неоднозначные результаты у пациентов с гипертонической болезнью: в большинстве исследований документировано возрастание концентраций ММП-2, 9 и ТИМП-1 в сыворотке крови у этих больных [305] и снижение их после лечения [306]. Однако, имеются также единичные сообщения с противоположными данными [307]. Показаны повышенные уровни ММП-9 у пациентов с ожирением и гипертрофией левого желудочка по сравнению с группой с нормальным весом и без ГЛЖ, что свидетельствует о взаимосвязи ММП-9 с процессом ремоделирования левого желудочка у пациентов с АГ на фоне ожирения [308]. Что касается влияния ренальной денервации, данные литературы скудны и неоднозначны. С одной стороны, Zheng X.X. с коллегами констатировали повышение уровня ТИМП-1 и снижение ММП-2 и 9 у мышей, перенесших острый инфаркт миокарда, после РДН, при этом наблюдая более быстрое восстановление функции ЛЖ у этих животных по сравнению с группой без денервированных почек [307]. С другой стороны, Dögg O. и соавторы наблюдали повышение уровней ММП вместе со снижением АД у пациентов после ренальной денервации [309].

После РДН ожидалось снижение уровня маркеров сосудистого фиброза, однако, изменения показателей оказались более сложными. Наблюдалась разнонаправленная динамика уровней этих ферментов: так ММП-9 значимо снижалась через 6 месяцев после вмешательства, а далее ее уровень вновь нарастал; снижение ММП-2 являлось значимым только через 1 год после инвазивного лечения, а существенной динамики ТИМП-1 вообще не было, хотя в целом имелась тенденция к его снижению.

Вместе с тем, значимая динамика ММП и ТИМП-1 в группе пациентов с РАГ, и отсутствие изменений в группе пациентов с ассоциированной ИБС позволяет предположить, что регресс сосудистого фиброза и ремоделирования на фоне снижения симпатических влияний возможен, но только в случае обратимости процесса. В группе больных с документированным выраженным атеросклерозом данные изменения, вероятно, принимают необратимый характер. При этом крайне интересными представляются возможности прогнозирования неблагоприятных исходов с помощью ТИМП-1, что открывает перспективы использования данных маркеров в других областях медицины. Этот раздел, несомненно, требует дальнейшего изучения.

Учитывая, что данное исследование имеет свои ограничения, являясь одноцентровым и имея достаточно небольшой объем выборки, полученные данные открывают перспективы для дальнейшего исследования влияния симпатической денервации почек на течение не только РАГ, но и ассоциированных клинических состояний, включая ИБС, посредством модуляции воспалительной активности, а также демонстрируют новые потенциальные критерии отбора пациентов для эффективного проведения вмешательства.

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

Медико-социальное значение АГ обусловлено тем, что это заболевание является наиболее значимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Особенно велика вероятность их возникновения у пациентов с АГ, резистентной к медикаментозной терапии [342, 310, 311].

Важно отметить, что до 50% пациентов с этой формой заболевания имеют признаки гиперактивности симпатической нервной системы, особенно в симпатических волокнах, окружающих почечные артерии [312]. Следствием повышенной региональной активности симпатической нервной системы является увеличение секреции ренина, приводящее к задержке натрия [313]

Снижение активности симпатических нервов, достигаемое с помощью их радиочастотной абляции, в последние годы все шире используется для лечения пациентов с резистентной гипертонией. Первые доклинические и клинические исследования продемонстрировали выраженное снижение уровней АД [255, 314, 315, 316], что сменилось в последующем, более осторожным отношением к использованию процедуры в результате проведения обширного рандомизированного и sham-контролируемого исследования [317]

Результаты достаточно многочисленных к настоящему времени исследований убедительно свидетельствуют, что наряду с больными респондерами, у которых уровни АД значительно снижаются или нормализуются, существует группа пациентов нереспондеров, у которых гипотензивный эффект процедуры является минимальным или отсутствует [318, 319].

Для совершенствования методики проведения ренальной денервации существенное значение имели результаты, полученные при изучении анатомического распределения периаартериальных симпатических нервов вокруг почечных артерий человека. Анализ секционных данных показал, что среднее расстояние от почечного нерва до просвета

почечной артерии было наибольшим в проксимальных сегментах сосуда ($3,40 \pm 0,78$ мм), уменьшалось в средних сегментах ($3,10 \pm 0,69$ мм), и было наименьшим в дистальных сегментах артерии ($2,60 \pm 0,77$ мм, $p < 0,001$) [320].

На основе этих данных была сформулирована гипотеза, согласно которой проведение ренальной денервации в дистальных отделах почечных артерий является более эффективным по сравнению с традиционно выполняемым нанесением абляций в проксимальных отделах сосуда. Результаты выполненных нами исследований подтвердили обоснованность этого предположения.

Существенное значение придается также совершенствованию процедуры отбора пациентов для выполнения РДН. С этой целью в настоящее время проводятся многочисленные исследования, направленные на выявление возможных клинических факторов, влияющих на степень снижения АД под действием вмешательства. Анализ при этом включает такие показатели, как возраст пациентов, пол, индекс массы тела, наличие ишемической болезни сердца, сахарного диабета, хронического заболевания почек, скорость клубочковой фильтрации, а также особенности использования антигипертензивных препаратов. Исследования в этом направлении продолжаются, но их результаты пока не однозначны и, даже в сопоставимых по основным показателям группах пациентов, гипотензивный эффект процедуры существенно варьирует.

Таким образом, более перспективным представляется изучение зависимости гипотензивной эффективности ренальной денервации от исходных особенностей нейро-гуморального статуса. В литературе имеются отдельные сообщения, посвященные изучению этой проблемы. В частности, в одной из работ было показано, что у респондеров исходно наблюдались значительно более высокие уровни фактора sFLT-1, а также молекул клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1, являющихся маркерами функции эндотелия и сосудистого тонуса [321]. Следует однако отметить, что выявленные различия были не настолько выражены, чтобы иметь самостоятельное предикторное значение, и результаты этого, относительно небольшого исследования, включавшего 55 пациентов с РАГ, пока не нашли подтверждения в других аналогичных работах.

В связи с этим нами были выполнены исследования, направленные на изучение показателей, непосредственно участвующих в регуляции уровней АД, поскольку динамика их изменений может иметь значение для понимания механизмов гипотензивного действия ренальной денервации, а определение зависимости степени снижения АД от их исходных уровней позволит оптимизировать процедуру отбора пациентов для проведения вмешательства.

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, однако значимое снижение АД происходит далеко не у всех пациентов. Так, число респондеров по данным разных исследований колеблется от 60 до 80% [255, 316]. 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 \geq 180 мм рт. ст. и число аблаций [322], 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 [323].

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 [323]. 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 вариабельности 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) [324]. 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

X₁-X₆ - значения переменных факторов - предикторов

где:

X₁ - среднесуточное САД,

X₂ - вариабельность САД днем,

X₃ - 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 проведенного 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.

Выводы. Суммируя вышеизложенное, можно говорить о длительном, по крайней мере до двух лет, сохранении антигипертензивного эффекта РДН у 66% пациентов с РАГ. В отдаленные сроки снижение АД ассоциировано с понижением уровня ренина, наиболее выраженным через 12 месяцев, а также со снижением уровня альдостерона и возрастанием натрийуреза, прогрессирующими в течение двух лет наблюдения. Показано, что РДН обладает независимым кардиопротективным эффектом, что выражается в регрессе ГЛЖ по данным эхокардиографии в отдаленные сроки после вмешательства, коррелирующим с уровнями ренина и не зависящим от снижения АД. При отдельном рассмотрении пациентов с РАГ, ассоциированной с ИБС, также документировано снижение уровней среднесуточных САД и ДАД, снижение ФНО- α и тенденция к снижению вч-СРБ, коррелирующая с динамикой уровня среднесуточного ПАД через год после РДН.

У пациентов без атеросклеротического поражения коронарного русла отмечается снижение уровней ММП-9 и ТИМП-1 через год после РДН, а в группе больных с подтвержденным коронарным атеросклерозом данные показатели остаются без динамики. При этом снижение ТИМП-1 после РДН у пациентов с ИБС на фоне РАГ может рассматриваться как благоприятный прогностический фактор в отношении будущих коронарных событий.

В группе больных с тяжелым коронарным атеросклерозом на фоне РАГ наблюдаются более высокие уровни ФНО- α , а антигипертензивное действие РДН у них менее выражено, что позволяет рассматривать данный маркер как потенциально имеющий предикторное значение в отношении прогнозирования антигипертензивной эффективности РДН. Вместе с тем, 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.

Техническим 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.

Глава 5 Возможности ренальной денервации влиять на состояние углеводного обмена, адипокиновый профиль и провоспалительный статус у больных резистентной артериальной гипертонией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа

Введение. Сахарный диабет (СД)- один из ведущих кардиоваскулярных факторов риска [325, 326, 327], частота которого в мире неуклонно растёт. Так, если в 2011 году сахарным диабетом страдало около 360 миллионов человек, среди которых 95% — СД 2 типа, то к 2030г количество больных диабетом может достигнуть 552 миллионов [328], при этом предполагается, что более чем половина больных будут не диагностированными. Несмотря на достаточно большой арсенал сахароснижающих средств эффективно контролировать гипергликемию удаётся не более 30% пациентам [329], что обосновывает необходимость в поиске новых возможностей коррекции нарушений углеводного обмена. При этом весьма парадоксальным представляется тот факт, что согласно проведённым исследованиям даже в случаях достижения контроля гликемии на фоне «старых» гипогликемических препаратов не отмечалось значимого снижения риска кардиоваскулярных осложнений [330-333]. Это может быть, с одной стороны, обусловлено издержками фармакотерапии в виде развития гипогликемии и связанного с этим клеточным повреждением, а также собственными негативными влияниями гипогликемических препаратов, такими как задержка жидкости при использовании тиазолиндионов и увеличение веса на инсулине. Вместе с тем, в последние годы были получены обнадеживающие результаты исследований, в которых лечение новыми сахароснижающими препаратами, относящимся к группе ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа (SGLT-2) и агонистов рецепторов к глюкагоно- подобному пептиду 1 типа сопровождалось значимым снижением кардиоваскулярного риска [334-336]. В связи с этим в обновлённых рекомендациях по лечению диабета данные препараты отнесены к препаратам первой линии для больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [337]. Однако учитывая низкую приверженность к фармакотерапии, составляющую чуть более 30% [338] и пропорциональную количеству назначенных препаратов, создание новых высокоэффективных препаратов лишь частично решает проблему лечения СД.

Другой причиной недостаточного снижения кардиоваскулярного риска у больных СД является высокая частота сочетания СД с артериальной гипертонией (АГ), достигающая от 50-70% в зависимости от возраста [339-341]. Помимо того, что повышение АД является самостоятельным фактором риска развития СД [341], АГ ухудшает дальнейшее течение углеводного обмена у больных с СД. Особенно

прогностически неблагоприятную группу в этом отношении представляют собой пациенты с резистентной АГ (РАГ), у которых при назначении 3 антигипертензивных препаратов в максимальных дозах, включая диуретики, не достигается целевой уровень АД [342]. Распространённость РАГ по разным данным составляет от 10 до 30% [343], при этом у больных РАГ сахарный диабет развивается почти в 2 раза чаще, чем у лиц с контролируемой АГ [344]. Более того, СД относится к факторам риска устойчивости АГ к проводимой фармакотерапии [345], что реализуется через формирование диабетической нефропатии, гиперинсулинемии, вторичного гиперальдостеронизма и избыточной задержки жидкости.

Одной из ведущих причин частого сочетания АГ и СД, а также развитие резистентных форм АГ служит хроническая гиперактивация симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [346]. Так, повышение симпатического тонуса вызывает устойчивую вазоконстрикцию с задержкой натрия и воды с подключением объём-зависимого механизма повышения АД. При этом в ответ на ишемию почки посылают афферентную стимуляцию к ядрам солитарного тракта головного мозга, что стимулирует активность надсегментарного отдела симпатической нервной системы (СНС) и усиливает гиперсимпатикотонию, формируя порочный круг и закрепляя нейрогенный механизм АГ. Среди механизмов нарушения углеводного обмена при симпатической гиперактивации следует отметить стимуляцию глюконеогенеза в печени, периферическую вазоконстрикцию с нарушением утилизации глюкозы в мышцах, развитием инсулинорезистентности и хронической гиперинсулинемии, которая способствует дополнительной задержке натрия и гиперальдостеронемии и ещё большему повышению АД [347]. Кроме того, симпатическая гиперактивация сопровождается повышением активности SGLT-2 ко-транспортёра в почках с возрастанием реабсорбции глюкозы в кровь [348] в сочетании с усилением почечного глюконеогенеза, а также повышением продукции провоспалительных цитокинов, адипокинов и альдостерона, блокирующих тканевые рецепторы к инсулину [349].

Учитывая значимую роль СНС в развитии АГ и нарушений углеводного обмена, уменьшение симпатической активности возможно рассматривать как самостоятельную терапевтическую цель у пациентов с сочетанием СД и АГ, поскольку это воздействие должно привести к ослаблению всех выше перечисленных механизмов повышения АД и инсулинорезистентности. А принимая во внимание тот факт, что от 33 до 49% пациентов не могут достигнуть целевого уровня гликемии и АД [329], лечение, способное одновременно повлиять на уровень АД и состояние углеводного обмена представляется весьма привлекательным с точки зрения повышения эффективности терапии и увеличения

приверженности к ней. В качестве примера такой терапии можно привести классический симпатолитик моксонидин, который, как известно, помимо антигипертензивного эффекта снижает состояние инсулинорезистентности [350], однако группа центральных симпатолитиков имеет существенные побочные эффекты, ограничивающих их широкое применение.

К настоящему времени получены убедительные данные о том, что разрушение нервных волокон, находящихся в адвентиции почечных артерий и соединяющих почки с центральной нервной системой, приводит к снижению симпатического тонуса, выраженному антигипертензивному эффекту [18, 316, 351-357] и потенциально благоприятному влиянию на углеводный обмен [358]. Это позволяет рассматривать ренальную денервацию в качестве нового подхода к клинической стратегии снижения глобального симпатического тонуса, способного одновременно влиять на 2 ведущих кардиоваскулярных фактора риска: на кровяное давление и диабетический статус [359].

Данные о положительном влиянии ренальной денервации на состояние углеводного обмена к настоящему времени носят характер единичных наблюдений, описания отдельных клинических случаев, либо получены на малочисленных неселективных группах больных. Исследование Simplicity HTN-2 к настоящему времени является одной из самых крупных работ, проанализировавшей изменения углеводного обмена после ренальной денервации методом радиочастотной абляции почечных артерий (РЧА ПА) [18]. Оценка метаболических показателей была проведена у 37 пациентов, подвергнутых денервации, и 13 больных контрольной группы. Уже через 3 месяца в группе вмешательства имело место значимое снижение не только уровня АД, но и средних значений базальной и постпрандиальной гликемии, инсулина, С-пептида, гликогемоглобина и расчетной чувствительности к инсулину (НОМА-индекса), чего не наблюдалось в контрольной группе. Существенным ограничением данной работы была неоднородность группы больных, среди которой углеводные нарушения, присутствовавшие у 89% больных, включали в себя не только СД, но и нарушенную толерантность к глюкозе, а также повышенную глюкозу натощак. Вместе с тем, весьма важным результатом этого исследования стало улучшение течения углеводных нарушений после РД у 19% (в виде перехода от нарушения толерантности к глюкозе до нормальных уровней глюкозы в крови, или от сахарного диабета к нарушению толерантности к глюкозе). Согласно данным другой небольшой работы с участием всего 10 больных с резистентной АГ, из которых лишь 4 пациента страдали СД, через 6 месяцев после РД было достигнуто значимое снижение постпрандиальной гликемии и уровня гликированного гемоглобина [360]. Ряд других работ также подтверждают такую

возможность [361-364]. Вместе с тем, в ряде исследований улучшения гликемического контроля после проведения ренальной денервации выявлено не было [365, 366], что могло быть связано с издержками технического характера, не позволяющими оценивать полноту ренальной денервации, а также недостаточной приверженностью к медикаментозной терапии. Таким образом, данный вопрос остаётся недостаточно изученным.

Среди других важных аспектов, влияющих на контроль гликемии, следует отметить состояние адипокинового и воспалительного статуса, зависящих от активности симпатической нервной системы [367, 368] и связанных с развитием АГ [369-371] и инсулинорезистентности [372-374]. К настоящему времени установлено, что 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 [375, 376] и гиперпродукцией адипокинов. Адипокины принимают непосредственное участие в механизмах повышения АД, атерогенезе, регуляции углеводного обмена, развитии и поддержании низкоинтенсивного неинфекционного воспаления (в том числе за счёт усиления синтеза в печени С-реактивного белка (СРБ) и протромбогенного состояния [370, 376]. Более того, гиперпродукция адипокинов [375] и провоспалительных цитокинов с повышением жесткости магистральных артерий [377], а также активацией симпато-адреналовой системы [368] играет значимую роль в патогенезе развития РАГ. При этом больные с сочетанием АГ (РАГ) и СД 2 типа характеризуются максимальной выраженной степенью адипокинового дисбаланса [375], провоспалительной [378] и симпатической активности [379], что может быть ответственным за крайне неблагоприятный кардиоваскулярный прогноз этих больных [380, 381].

Поскольку секреция адипокинов и провоспалительных маркёров регулируется симпатической нервной системой (СНС) [368], модуляция её активности теоретически может позволить скорректировать эти нарушения, и замедлить органные повреждения. Вместе с тем, возможности ренальной денервации в коррекции адипокинового дисбаланса и провоспалительного статуса у больных РАГ изучены недостаточно [382-384]. Ещё менее исследованы эффекты ренальной денервации (РД) в отношении уровня циркулирующих адипокинов и провоспалительный статус у больных РАГ, ассоциированной с СД 2 типа.

Таким образом, несмотря на успехи в создании новых сахароснижающих препаратов, остаётся актуальным поиск нефармакологических способов коррекции

гипергликемии. При этом проведение ренальной денервации у больных СД в сочетании с резистентной АГ представляется весьма перспективным и патофизиологически обоснованным лечением, поскольку позволяет одновременно влиять на контроль гликемии, уровень АД, провоспалительный и адипокиновый статус. Вместе с тем, данные о возможности улучшения течения СД после РД и других плейотропных эффектах вмешательства немногочисленны и достаточно противоречивы.

В основу настоящего исследования положена гипотеза о том, что ренальная денервация может оказывать комплекс плейотропных эффектов в виде благоприятного влияния на состояние углеводного обмена, адипокиновый профиль и провоспалительный статус у больных РАГ, ассоциированной с СД 2 типа.

Цель работы — оценить отдалённое влияние симпатической РД на состояние углеводного обмена, адипокиновый профиль и маркёры субклинического воспаления у больных РАГ, ассоциированной с СД 2 типа, через год после вмешательства, что может позволить разработать новый нефармакологический метод лечения сахарного диабета у больных резистентной артериальной гипертонией.

Материал и методы. Исходно обследованы 47 больных РАГ, ассоциированной с СД 2 типа, из них 43 человека соответствовали критериям включения и смогли принять участие в проспективном интервенционном исследовании. Клиническая характеристика представлена в таблице 1.

Исследование проведено по решению Ученого Совета в соответствии с национальными и международными регуляторными нормами и правилами, Проведение клинического исследования одобрено Комитетом по Биомедицинской Этике при НИИ Кардиологии Томского НИМЦ, протокол одобрения № 60 от 02.03.10г. Письменное информированное согласие было получено у всех участников исследования до начала выполнения любых процедур исследования. Все персональные данные пациентов в соответствии с законодательством РФ остаются строго конфиденциальными.

Ренальная денервация методом радиочастотной аблации почечных артерий (РЧА ПА) была проведена у 43 больных истинно резистентной АГ в сочетании с СД 2 типа (таблица 65) (детали протокола опубликованы на сайте ClinicalTrials.gov, номер NCT01499810).

Данные о состоянии углеводного обмена через полгода после вмешательства были доступны для 34 пациентов, через год- для 30 человек. Изменение адипокинового и провоспалительного статуса через год после РД проанализировано у 40 больных. В течение года наблюдения 3 пациента выбыли из исследования (один больной отказался от участия в исследовании, 2 пациента умерло от несердечно-сосудистых причин). Больные

принимали в среднем $4,2 \pm 0,9$ антигипертензивных препаратов. Терапию диуретиками и блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (ингибиторы АПФ/сартаны) получали все пациенты, 32 больных (74%) принимали бета-блокаторы, 31 пациент (72%) использовал антагонисты кальция, у 15 человек (35%) в составе терапии присутствовал верошпирон. Коррекция гипергликемии у 3 больных проводилась диетическими мероприятиями. Сахароснижающая терапия у 40 пациентов (93%) включала метформин, 11 пациентов (26%) приём метформина комбинировали с другими пероральными гипогликемическими средствами, 12 человек (28%) - с инсулинотерапией. Все пациенты принимали статины и были инструктированы не менять режим антигипертензивной и сахароснижающей терапии на протяжении всего исследования.

Критериями РАГ считали сохранение систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. на фоне терапии 3-мя и более антигипертензивными препаратами в оптимальных дозах, включая диуретик при условии соблюдения комплекса немедикаментозных мероприятий, а также исключения симптоматического характера АГ, гипертонии «белого халата» и низкой приверженности к терапии. Приверженность к терапии оценивали по данным опроса. Кроме того, анализировали сопутствующую терапию, способную влиять на уровень АД (приём нестероидных противовоспалительных средств, симпатомиметиков, оральных контрацептивов).

Таблица 65 – Клинико-инструментальная характеристика пациентов (n=43)

Показатели	M \pm SD, n(%)
Возраст, годы	60,6 \pm 8,8
Мужской пол, n (%)	17(40%)
ИБС, n (%)	25(58%)
Офисное АД, мм рт.ст.	169,7/89,1 \pm 19,2/15,2
24ч-АД, мм рт.ст.	156,8/81,6 \pm 16,7/12,5
Офисная ЧСС, уд/мин	66,7 \pm 11,4
pСКФ (СКД-ЕРГ), мл/мин/1,73м ²	74,7 \pm 19,4
Базальная гликемия, ммоль/л	8,6 \pm 2,5
HbA1c, %	6,7 \pm 1,4
ИМТ, кг/м ²	34,8 \pm 12,7
Ожирение, n(%)	33 (77%)
Абдоминальное ожирение, n (%)	35 (81%)
Окружность талии, см (женщины/ мужчины)	109,4 \pm 14,3/108,9 \pm 18,6

Продолжение таблицы 65	
Количество антигипертензивных препаратов,	4,2±0,9
Продолжительность АГ, годы	23,3/9,8
Продолжительность СД, годы	8,0±5,5

Примечание - n- число больных; АГ- артериальная гипертония; РАГ - резистентная АГ; СД- сахарный диабет; ИМТ - индекс массы тела; САД-систолическое АД; ДАД - диастолическое АД; ЧСС - частота сердечных сокращений; СКФ- скорость клубочковой фильтрации; ИБС- ишемическая болезнь сердца.

Критериями исключения были уровень HbA1c>10%, беременность, рСКФ<45 мл/мин/1,73м², перенесённые менее года назад острые сосудистые осложнения; нестабильная стенокардия; хроническая сердечная недостаточность выше 2 ФК (NYHA); выраженный периферический атеросклероз; СД 1-го типа; тяжелые сопутствующие заболевания; множественные почечные артерии, при условии, что диаметр одной или более артерий менее 3-х мм, распространенные поражения дистальной части ПА, выраженный атеросклероз/кальцификация почечной артерии, на протяжении большей части общего ствола почечной артерии, анафилактические реакции на рентген-контрастные препараты и высокий риск осложнений вмешательства вследствие тяжелых сопутствующих заболеваний или состояний.

Исходно, через 6 и 12 мес. после вмешательства проводили общеклинические исследования с расчетом индекса массы тела (ИМТ), замерах окружности талии (ОТ). Критериями абдоминального ожирения считали ОТ ≥102 см у мужчин и ОТ ≥88 см у женщин. Измерение офисного АД (систолическое/диастолическое АД- САД и ДАД) осуществляли по стандартной методике, амбулаторное мониторирование АД (АД) выполняли с помощью компьютерной системы АВРМ-04 (Meditech, Hungary).

Всем больным проводили доплерографию почечных артерий и оценку почечной функции (протеинурия, креатинин сыворотки крови, расчётная СКФ (по формуле СКД-ЕРІ)).

Состояние углеводного обмена оценивали по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c), базальной и постпрандиальной гликемии, инсулина и С-пептида сыворотки крови (иммуноферментный метод) с расчётом индекса инсулинорезистентности НОМА.

Уровни адипонектина, лептина и резистина сыворотки крови определяли методом ИФА (наборами Mediagnost (Германия)); концентрацию фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интерлейкин-6 (ИЛ-6) плазмы крови – наборами реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест», (г. Новосибирск). Для измерения высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) использовали ИФА, наборы Biomerica (Германия). Для лабораторных

тестов образцы крови брали из локтевой вены утром натощак после 12-часового голодания стандартным способом. Кровь забирали в пластиковую пробирку без стабилизатора. После центрифугирования (10 мин при 1000 оборотов/мин) отбирали 1 мл сыворотки. До момента определения уровней адипокинов и вчСРБ образцы хранили при температуре -20° С.

Симпатическую ренальную денервацию у 27 больных выполняли катетерами Symplicity Flex 4F с генератором Symplicity™ G2 (Medtronic, среднее количество аблаций составило $13 \pm 1,8$ на одного пациента), у 16 пациентов использовали стандартную систему для электрофизиологических вмешательств- катетер MarinR 5F с генератором АТАКР-II (от 6–8 радиочастотных аппликаций билатерально в режиме контроля температуры концевое электрода(50–60 °С)). Для исключения ранних послеоперационных осложнений согласно протоколу у всех больных проводили контрольную ангиографию почечных артерий. Выполненные исследования зарегистрированы на сайте ClinicalTrial.gov (NCT02667912 и NCT01499810).

Антигипертензивная эффективность метода оценивалась по величине снижения АД при офисных измерениях и суточном мониторинге АД (СМАД) ч/з 6 и 12 мес. после вмешательства. Безопасность оценивалась по количеству неблагоприятных событий, связанных с вмешательством, изменениям почечного кровотока (доплерография), и почечной функции (протеинурия, уровень креатинина, СКФ) через 1 нед., 6-12 мес.

Для статистического анализа данных использовали пакет программ “STATISTICA ver. 10.0” for Windows. Непрерывные переменные представлены в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (SD): $M \pm SD$, категориальные переменные – количественно и в процентном отношении. Согласие с нормальным законом распределения признаков проверяли по критериям Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро – Вилка. Оценку однородности генеральных дисперсий выполняли тестом Левена. Анализ выполнен на основе принципа по протоколу («reg protocol»). Для выявления различий непрерывных переменных (от исходных до последующих) использовали парные t-тесты. Для поиска возможных взаимосвязей применяли корреляционный анализ количественных признаков (параметрический корреляционный анализа Пирсона). Критическим уровнем значимости p для всех используемых процедур статистического анализа считали 0,05.

Результаты. Исходно пациенты имели высокую частоту как общего, так и абдоминального ожирения (таблица 65), средний уровень офисного АД был 169,7/89,1мм рт.ст. на фоне приёма от 3 до 5 антигипертензивных препаратов.

Ренальная денервация сопровождалась значимым снижением АД. Офисное АД (систолическое/диастолическое) через год снизилось в среднем на 23,6/14,2 мм рт. ст. $p=0,00000/0,00001$, среднесуточное - на 12,4/6,9 мм рт. ст ($p=0,0001/0,00002$) (Таблица 66). У 19 больных (50%) было достигнуто целевое САД (<140 мм рт. ст.). Частота сердечных сокращений, вес пациентов и окружность талии значимо не изменились.

При анализе изменения состояния углеводного через 6 месяцев наблюдения было отмечено значимое уменьшение среднего уровня HbA1c (от $6,7\pm 1,7\%$ до $5,6\pm 1,7\%$, $p=0,04$), и тенденция к снижению базальной гликемии (от $8,8\pm 2,7$ до $7,7\pm 2,4$ ммоль/л, $p=0,07$). Положительная динамика гликемического контроля в виде снижения уровня гликированного гемоглобина имела место у 16 больных (47%), ухудшение - у 9 (26,5%) пациентов, у 9 больных (26,5%) значимые изменения состояния углеводного обмена отсутствовали. Согласно корреляционному анализу снижение гликогемоглобина имело тенденцию к прямой взаимосвязи со снижением САД-24ч ($r=0,58$, $p=0,07$).

Таблица 66 – Динамика показателей артериального давления по данным офисных измерений и суточного мониторирования ($M\pm SD$)

	исход (n=43)	6 месяцев (n=34)	1 год (n=30)
Оф. САД, мм рт.ст.	169,7/89,1 \pm 19,2/15,2	149,2 \pm 20,7*	144 \pm 19,5*
Оф. ДАД, мм рт.ст.	156,8/81,6 \pm 16,7/12,5	81,2 \pm 14,0*	80,1 \pm 12,1*
Оф. ЧСС, уд/мин.	66,7 \pm 11,4	67,2 \pm 11,0	69,1 \pm 11,5
САД-24ч., мм рт.ст.	158,2 \pm 16,9	148,9 \pm 2,3#	147,4 \pm 17,0#
ДАД-24ч., мм рт.ст.	82,3 \pm 12,4	77,6 \pm 11,4*	76,8 \pm 9,3#
ЧСС-24, уд/мин.	66,4 \pm 10,5	66,5 \pm 11,6	65,1 \pm 10,5
Нагрузка САД- 24ч., %	85,5 \pm 14,1	72,2 \pm 25,1*	69,7 \pm 27,8*
Нагрузка ДАД-24ч., %	37,6 \pm 30,4	30,3 \pm 29,1	20,0 \pm 21,7*
САД-день, мм рт.ст.	161,7 \pm 18,0	150,9 \pm 18,1*	151,2 \pm 18,4#
ДАД-день, мм рт.ст.	85,8 \pm 13,3	80,4 \pm 11,8	79,5 \pm 9,6#
ЧСС-день, уд/мин.	68,8 \pm 11,2	68,9 \pm 12,1	66,2 \pm 10,4*
Нагрузка САД- день, %	80,7 \pm 19,2	65,2 \pm 28,9*	62,1 \pm 32,4*
Нагрузка ДАД-день, %	37,4 \pm 32,7	28,8 \pm 29,9	19,8 \pm 24,9*
САД-ночь, мм рт.ст.	151,8 \pm 18,2	144,3 \pm 19,4*	140,5 \pm 18,7*

Продолжение таблицы 66

ДАД- ночь, мм рт.ст.	75,7±12,3	72,2±11,7	69,4±8,5#
ЧСС- ночь, уд/мин.	62,1±10,2	62,4±11,1	60,9±9,4
Нагрузка САД- ночь, %	94,8±11,1	83,6±24,7*	76,7±27,9*
Нагрузка ДАД- ночь, %	38,5±34,4	34,9±32,4	21,5±26,6#

Примечание - САД-систолическое АД, ДАД- диастолическое АД. *- p<0,01, #- p<0,05.

Дальнейший анализ динамики углеводных нарушений производился в зависимости от степени снижения систолического АД (САД), согласно которому все пациенты были разделены на 2 группы - респондеры (при снижении САД \geq 10мм.рт.ст. от исходных значений) и нереспондеры (при снижении САД менее 10мм рт. ст.). При выделении таких групп было установлено, что динамика HbA1c была более выраженной у респондеров (по САД-24ч.), чем у нереспондеров (-2,5±1,9 и -0,2±0,7, p=0,02, соответственно).

Через год после вмешательства динамика гликированного гемоглобина в среднем по группе была недостоверной, вместе с тем, сохранялось значимое отличие динамики HbA1c в зависимости от ответа на вмешательство. Более того, через год изменения HbA1c стали носить разнонаправленный характер в виде повышения его уровня у нереспондеров и снижения у респондеров (-0,2±0,8 и 1,3±1,1, p=0,04). Аналогичную направленность имели динамика базальной гликемии (-0,9±1,9 и 0,9±1,2, p=0,02), постпрандиального С-пептида (-1.2(-2,0;-0.1) и 1.2(0.9-4.1)нг/мл, P=0.01); постпрандиального инсулина (-0.4(-17.3;1.8) и 30.2 (9.8-65.7)мкМЕ/мл, P=0.001) и НОМА- индекса (-0.7(-1.5;-0.6) и 2.5(0,2-6,0), p=0.02, соответственно). При этом прямой зависимости изменений указанных метаболических показателей от степени антигипертензивного эффекта через год наблюдения не было, что свидетельствует о самостоятельном благоприятном влиянии ренальной денервации на состояние углеводного обмена.

Через 6 месяцев число респондеров составило 68% (n=22) по данным офисных измерений и 56% больных (n=18) по результатам амбулаторного мониторинга АД (АМАД). Обе группы были сопоставимы по поло-возрастному составу, типу антигипертензивной и сахароснижающей терапии. Через год после РД отмечалось увеличение числа респондеров по результатам АМАД- до 19 человек из 30 (30%). У 8 больных из числа нереспондеров через год наблюдения степень снижения АД также оставалось менее 10мм.рт.ст. от исходных значений (стойкие нереспондеры).

Через полгода после РД значимых изменений уровней адипокинов и вчСРБ отмечено не было, вместе с тем, через год наблюдения имело место существенное

снижение уровня ФНО- α , степень которого была связана со снижением вариабельности САД в ночной период ($R=0,49$; $p=0,008$), а также уменьшение концентрации вчСРБ (Таблица 67).

Таблица 67 – Уровень цитокинов и адипокинов исходно и через год после ренальной денервации ($n=40$)

Показатели	Исходно	12 месяцев после РД	P
ФНО- α , пг/мл	6,8 \pm 3,1	6,2 \pm 3,1	0,004
Адипонектин, мг/дл	6,4 \pm 3,8	7,4 \pm 4,5	0,03
Лептин, нг/мл	39,4 \pm 24,5	54,2 \pm 32,9	0,0001
Резистин, нг/мл	5,0 \pm 1,6	5,1 \pm 1,9	0,7
ИЛ-6, пг/мл	4,7 \pm 4,6	5,1 \pm 4,7	0,6
вчСРБ, мг/л	4,6 \pm 3,8	3,1 \pm 2,3	0,02

Примечание - n- число больных; ФНО- фактор некроза опухоли альфа. ИЛ-6, ИЛ-6- интерлейкин-6, вчСРБ-высокочувствительный С-реактивный белок.

Кроме того, было отмечено значимое повышение содержания в крови адипонектина и лептина. Связи изменения этих адипокинов со степенью антигипертензивного эффекта и динамикой показателей углеводного обмена не выявлено. Средние значения резистина и ИЛ-6 после РД не изменились.

Осложнений от вмешательства в виде повреждений почечных артерий не было зарегистрировано ни у одного пациента. Уровень протеинурии, креатинина крови и расчётной СКФ через 6 мес. и 1 год наблюдения не имел значимых отличий от исходных значений ($p>0,05$).

Ни в одном случае не было выявлено отдаленных осложнений вмешательства, значимого ухудшения почечного кровотока или функции почек (таблицы 68 и 69).

Таблица 68 – Показатели резистивного индекса по данным доплерографии почечных артерий ($M\pm SD$)

	Ствол правой ПА	Ствол левой ПА	Сегм. ветви справа	Сегм. ветви слева
Исход	0,714 \pm 0,058	0,712 \pm 0,068	0,668 \pm 0,079	0,670 \pm 0,073
6 мес.	0,713 \pm 0,069	0,709 \pm 0,058	0,658 \pm 0,084	0,647 \pm 0,072
12 мес.	0,718 \pm 0,064	0,713 \pm 0,066	0,674 \pm 0,056	0,666 \pm 0,056

Примечание - М –среднее значение, SD - стандартное отклонение, ПА – почечная артерия, Сегм.- сегментарные.

Таблица 69 – Значения удельного веса мочи, суточной протеинурии, креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации (M±SD)

	Уд. Вес мочи	Протеинурия 24 ч	Креатинин	рСКФ
Исход	1019,4±6,4	0,3±0,5	89,6±29,2	77,0±23,3
6 мес.	1019,2±5,5	0,4±0,9	88,8±28,5	75,6±22,3
12 мес.	1021,7±5,4	0,5±1,0	91,5±28,1	72,7,0±20,1

Примечание - М –среднее значение, SD - стандартное отклонение, рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации, Уд.вес- удельный вес.

Обсуждение. Наше исследование продемонстрировало высокую антигипертензивную эффективность РД у больных РАГ в сочетании с СД, среди которых целевой уровень АД удалось достигнуть каждому второму пациенту. Полученные результаты, безусловно, являются клинически важными, поскольку главной задачей антигипертензивного лечения является достижение целевых значений АД. Аналогичные данные были получены и в других исследованиях РД [18, 316, 351-357]. Вместе с тем, при сочетании РАГ с СД и ожирением, помимо основной цели антигипертензивной терапии, очень важной задачей является реализация дополнительных благоприятных эффектов такого лечения в отношении других кардиоваскулярных и метаболических факторов риска. При этом накопленные к настоящему времени данные, касающиеся возможности улучшения гликемического контроля после ренальной денервации, весьма противоречивы. Так, ряд работ на небольших неселективных группах больных свидетельствует об улучшении гликемического контроля после этой процедуры [358, 360]. Однако есть и противоположные данные, не показавшие снижения инсулинорезистентности после ренальной денервации у больных РАГ, независимо от наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена [365]. При авторы признают, что не имели возможности оценивать корректность и полноту денервации почечных артерий, а также приверженность к антигипертензивной и сахароснижающей терапии. В другом исследовании с участием пациентов с РАГ без СД [366] по данным гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста и перорального глюкозотолерантного теста через 6 месяцев после ренальной денервации также не было отмечено снижения инсулинорезистентности, несмотря на значимый антигипертензивный эффект. В нашем исследовании через 6 месяцев наблюдения документировано значимое снижение уровня гликированного гемоглобина и тенденция к снижению уровня базальной гликемии, при этом благоприятное влияние на состояние углеводного обмена в большей

степени реализовывалось при снижении САД ≥ 10 мм рт.ст. от исходных значений. Среди возможных механизмов улучшения гликемического контроля после ренальной денервации следует отметить непосредственное снижение глобального симпатического тонуса с уменьшением секреции глюкагона и глюконеогенеза в печени; уменьшение стимуляции альфа-адрено-рецепторов, с последующей периферической вазодилатацией, увеличением утилизации глюкозы и переключением кровотока с висцеральных тканей (инсулин-резистентных) на скелетные мышцы (инсулин-чувствительных). Все эти эффекты в конечном итоге способствуют снижению инсулинорезистентности, уменьшению гиперинсулинемии и ослаблению инсулин-стимулированной симпатической активации. В экспериментальной работе Malini S. Iyer и соавт. [361] проведение РД сопровождалось полной нормализацией чувствительности к инсулину в печени у собак с ожирением. Авторы сделали вывод, что РД подавляет глюконеогенез в печени, главным образом, за счет активации α -рецептора печени через натрийуретический пептидный путь. Помимо этого, в другой экспериментальной работе после односторонней ренальной денервации у свиней было документировано уменьшение глюконеогенеза и в денервированной почке [362], при этом, как известно, в норме у человека почечный глюконеогенез составляет до 30% всего глюконеогенеза.

Ранее способность улучшать гликемический контроль подобным образом была описана для симпатолитических препаратов с альфа-блокирующим эффектом - моксонидина и карведилола [349, 358]. Кроме того, в экспериментальной работе K. Rafiq и соавт. было показано, что одним из механизмов улучшения гликемического контроля после ренальной денервации у крыс является супрессия глюкозо-натриевого контранспортёра 2 типа в почках (SGLT2) и усиление глюкозурии [348]. Согласно нашей работе через год изменения HbA1c стали носить чёткий разнонаправленный характер в виде снижения его уровня у респондеров и дальнейшего повышения при отсутствии адекватного снижения АД. При этом достигнутое ранее улучшение гликемического контроля через год после РД сохранялось только у респондеров т.е. при наличии значимого антигипертензивного эффекта и ускользало в случае недостаточного ответа АД на вмешательство, что могло быть обусловлено сохранением негативного влияния повышенного уровня АД на углеводный обмен. Кроме того, через год наблюдения аналогичный характер имела и динамика уровней постпрандиального инсулина и С-пептида, а также НОМА-индекса, что свидетельствует о том, что снижение инсулинорезистентности достигается лишь при эффективной ренальной денервации. Через год прямой взаимосвязи уменьшения HbA1c со степенью гипотензивного эффекта

уже не наблюдалось, что может свидетельствовать о самостоятельном положительном влиянии снижения симпатического тонуса на углеводный обмен.

При анализе влияния ренальной денервации на уровень ФНО- α нами было установлено уменьшение его активности через год после вмешательства, что можно расценивать как результат снижения глобального симпатического тонуса.

Наличие противовоспалительных эффектов РД относится к одним из активно изучаемых вопросов, учитывая значимую роль хронического субклинического воспаления в поражении органов-мишеней [369]. Согласно нашим данным у больных РАГ в сочетании с СД через год после РД имело место существенное уменьшение СРБ. В ряде исследований также неоднократно выявлялось снижение уровня воспалительных маркеров после РД [382, 383]. Вместе с тем, учитывая способность СРБ повышать экспрессию рецепторов АТ1 в мышечном слое сосудистой стенки [368], уменьшение продукции этого цитокина могло косвенно способствовать снижению АД после РД. Поскольку в настоящее время всё шире обсуждается стратегия таргетного воздействия на воспаление с целью снижения кардиоваскулярного риска, полученные нами результаты представляются чрезвычайно важными.

Кроме того, по результатам нашей работы было отмечено существенное снижение уровня ФНО, которое не зависело от выраженности антигипертензивного эффекта. ФНО- α известен как цитокин, синтезируемый не только макрофагами, но и жировыми клетками, что позволило отнести его к адипокинам [376]. Согласно современным данным ФНО- α , помимо провоспалительной активности, способен стимулировать транскрипцию ренина в клетках юкта-гломерулярного аппарата почек, а также повышать чувствительность рецепторов к АТII [376], что сопровождается симпатической гиперактивацией и возрастанием уровня АД. А во-вторых, ФНО- α может активировать нейровоспаление [386], что повышает тонус СНС на уровне головного мозга, и также приводит к росту АД. При этом активация центров симпатической активности в головном мозге возможна путём прямой диффузии ФНО- α из циркулирующей крови через плохо сформированный гематоэнцефалический барьер, либо в результате повышенной локальной продукции этого цитокина микроглией [386]. При этом ингибирование или удаление микроглии в эксперименте уменьшало продукцию ФНО- α и нейровоспаление, ослабляло симпатическое возбуждение и сопровождалось снижением АД [386]. Поэтому документированное нами уменьшение уровня ФНО- α может быть в некоторой степени ответственным за реализацию антигипертензивного эффекта вмешательства. С другой стороны, поскольку продукция ФНО- α регулируется активностью α 2- и β -рецепторов, локализованных на норадренергических нервных окончаниях [376], снижение степени

симпатической гиперактивации жировой ткани может быть одним из механизмов подавления секреции этого цитокина. При этом существуют доказательства значимого уменьшения продукции ФНО- α при использовании альфа и бета-адреноблокаторов (клонидина, пропранолола) [387]. Стоит отметить и другую экспериментальную работу, анализировавшую взаимосвязь снижения симпатического тонуса с изменением продукции ФНО, где было показано уменьшение активности этого цитокина в миокарде левого предсердия после процедуры ренальной денервации [388]. Учитывая то, что ФНО- α , помимо провоспалительного действия, способствует развитию инсулинорезистентности на уровне рецепторного аппарата [372, 373], снижение его активности могло способствовать повышению чувствительности тканей к инсулину и быть дополнительным фактором, играющим роль в улучшении гликемического контроля у наших пациентов. Кроме того, как известно, ФНО- α повышает синтез СРБ [368], поэтому продукции ФНО- α могло дополнительно приводить к снижению уровня СРБ и уменьшению его негативных эффектов.

Выявленное нами повышение уровня адипонектина также можно отнести к положительным эффектам РД, поскольку в противоположность большинству других адипокинов, он положительно влияет на чувствительность к инсулину и контроль гликемии, а также обладает антиатерогенными и противовоспалительными эффектами [375, 376]. Кроме того, адипонектин уменьшает повреждение сосудистого эндотелия и стимулирует продукцию оксида азота [376]. При этом низкое содержание адипонектина ассоциируется с повышением сосудистой жёсткости, развитием гипертрофии левого желудочка и АГ [377, 389]. Поскольку адипонектин влияет на кардиоваскулярные факторы риска, повышение его уровня может быть самостоятельной стратегической целью лечения и кардиоваскулярной профилактики. Принимая во внимание тот факт, что альдостерон ингибирует продукцию адипонектина [376], подавление активности РААС может служить одним из путей повышения уровня этого адипокина после РД. Полученные результаты согласуются, в частности, с ранее опубликованными данными Schlaich M. с коллегами [382] и Eikelis N. с соавт.[383] о росте адипонектина после РД. Вполне закономерно, что повышение адипонектина по нашим данным не зависело от степени антигипертензивного ответа на вмешательство, что свидетельствует о самостоятельном благоприятном эффекте РД на уровень адипонектина.

Учитывая вполне ожидаемую высокую частоту ожирения у пациентов в нашем исследовании (77% случаев общего ожирения и 81% абдоминального ожирения), вполне согласующуюся с литературными данными [390], установленное нами влияние РД на продуцируемые жировой тканью адипокины в отсутствии уменьшения её объёмов можно

считать важным результатом нашей работы. Таким образом, наши данные свидетельствует о независимом адипокин-модулирующем эффекте вмешательства.

Интересным представляется документированное нами увеличение циркулирующего лептина после РД. Наши результаты противоречат данным Eikelis N. с соавт. [383], которые не выявили изменения этого адипокина через 3 месяца после РД. Это может быть связано с коротким сроком наблюдения, тогда как по нашим данным этот эффект развивался лишь через год после вмешательства. Предположительно, повышение уровня лептина могло происходить по механизму отрицательной обратной связи в ответ на снижение тонуса СНС, поскольку между СНС и лептином существуют сложные регуляторные связи. Так, согласно современным представлениям, лептин стимулирует активацию СНС, а повышение уровня катехоламинов, в свою очередь, подавляет продукцию лептина [376]. Поэтому снижение тонуса СНС может приводить к уменьшению подавляющих влияний катехоламинов на продукцию лептина и увеличению его уровня в крови. Известно, что лептин в норме регулирует потребление пищи в зависимости от имеющихся запасов и энергетических затрат и обладает анорексигенным действием [376]. Отсутствие гормона или рецепторов к нему ведет к неконтролируемому потреблению пищи и ожирению. При этом лептин усиливает активность симпатических нервов в бурой жировой ткани, надпочечниках, почках и скелетных мышцах, что ускоряет катаболические процессы, стимулирует расход энергии, а в норме может быть дополнительным механизмом снижения гликемии и массы тела. Однако надо признать, что патофизиологические эффекты лептина к настоящему времени остаются по-прежнему малоизученными, и влияние лептина на сердечно-сосудистую систему, уровень АД и углеводный обмен весьма неоднозначно, особенно при развитии резистентности к лептину [376]. Так, было установлено, что введение лептина мышам с нормальной массой тела и с ожирением по-разному влияло на уровень АД, и если в первом случае это сопровождалось ростом АД, то при ожирении оно, напротив, приводило к снижению САД и массы тела по сравнению с контролем [376]. Лептин способен повышать продукцию оксида азота (NO), вызывать вазодилатацию и улучшать чувствительность к инсулину [391]. Примечательно, что в остром эксперименте введение лептина усиливало натрийурез [391] и снижало АД, что подтверждает преобладание вазодилатации над симпатостимулирующим эффектом лептина. Обсуждается, что в основе диуретического эффекта эндогенного оксида азота лежит ингибирование реабсорбции натрия в большинстве канальцевых сегментов вследствие уменьшения активности Na/K-АТФ-азы. Однако связано ли это с прямым воздействием на лептиновые рецепторы, либо обусловлено индукцией высвобождения оксида азота (NO) остаётся неизвестны.

Интересно, что краткосрочный лептин-индуцированный натрийуретический эффект лептина был ослаблен у тучных крыс и даже отсутствовал у крыс со спонтанной гипертензией (SHR). Это говорит об определенном уровне периферической резистентности к лептину, вероятно, в результате нескольких факторов, в том числе вследствие «даун-регуляции» лептиновых рецепторов почек, вызванной гиперлептинемией, либо реализацией антинатрийуретических механизмов гиперсимпатикотонии, которая, возможно, преодолевалась опосредованный лептином натрийурез. В согласии с этим утверждением, D.Villarreal и соавторы [392] обнаружили восстановление экскреции натрия в ответ на острое введение лептина после ренальной денервации у крыс линии SHR. Вместе с тем, установлено, что хроническая гиперлептинемия, напротив, снижает натрийурез и почечную экскрецию NO, что обусловлено лептинорезистентностью и вторичной активацией почечной симпатической активности [391]. Кроме того, имеются публикации о том, что повышение лептина может повышать АД [393], что также связано с повышением тонуса СНС. Таким образом, действие лептина на АД представляет собой яркий пример избирательной резистентности: вызванное гиперлептинемией повышение АД и сердечно-сосудистые/ почечные симпатические реакции сохраняются, несмотря на полное ослабление аноректического, NO-стимулирующего и диуретического действий лептина. Поэтому клинические последствия обнаруженного нами феномена повышения уровня лептина на фоне супрессии активности СНС, безусловно, интересны и нуждается в дальнейшем изучении.

Что касается уровней резистина и ИЛ-6, то после РД мы не выявили изменения содержания в крови указанных цитокинов. Возможно, это было связано с тем, что большинство пациентов исходно имели нормальные значения резистина, поскольку принимали статины, которые, как известно, снижают уровень этого адипокина [383]. Вопросы же, касающиеся ИЛ-6, ещё более сложны. Есть данные о том, что повышение его уровня может быть предиктором развития СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [376, 368], развития инсулинорезистентности на уровне печеночных и жировых клеток, однако в нервной системе и мышечной ткани этот цитокин скорее повышает чувствительность к инсулину и усиливает утилизацию глюкозы [376]. Кроме того, ИЛ-6 стимулирует выделение глюкозы в печени и угнетает продукцию гликогена в печени и миоцитах. Такой механизм при физической нагрузке обеспечивает высвобождение энергетических резервов – глюкозы, жирных кислот, а также усиливает их утилизацию. Всё это свидетельствует о способности ИЛ-6 к саморегуляции, а отсутствие его изменения после РД в нашем исследовании подтверждает сложность происходящих процессов, что может быть предметом будущих исследований.

Ограничениями нашего исследования был небольшой объём выборки, что не позволило сравнить влияние на адипокины и провоспалительные маркеры разных методик ренальной денервации. Вместе с тем, изучение этого вопроса приобретает особую актуальность, поскольку получены данные о том, что анатомически оптимизированная дистальная методика имеет более выраженный антигипертензивный эффект, чем стандартная ренальная денервация [394]. Кроме того, в дальнейшем изучении нуждается клиническая значимость повышения уровня лептина после РД, а также его динамика в более поздние сроки наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выполненных исследований разработан оригинальный метод анатомически оптимизированной ренальной денервации в дистальных отделах почечных артерий. Впервые показана возможность выполнения процедуры в сегментарных ветвях почечных артерий. Разработан комплекс новых методических приемов, позволяющих эффективно и безопасно выполнять это вмешательство. Впервые определены необходимые для этого новые методы анестезиологического обеспечения. Оригинальными являются данные, свидетельствующие, что проведение вмешательства в дистальных отделах почечных артерий и их сегментарных ветвях обеспечивает более высокую кардиопротективную эффективность процедуры, что проявляется в значительном улучшении структурно-функциональных изменений сердца по данным динамического эхокардиографического исследования. Новым аспектом формирования гипертензивного сердца у пациентов с РАГ являются обнаруженные в работе данные, свидетельствующие о патологическом накоплении контраста в различных отделах миокарда у больных РАГ по данным МРТ сердца с отсроченным контрастированием. Впервые показана возможность обратного развития очагов повреждения миокарда после эффективного снижения АД под влиянием РДН в дистальных и сегментарных отделах почечных артерий.

Данные об особенностях нарушения церебро-сосудистой реактивности у пациентов с РАГ получены впервые и до настоящего времени не имеют аналогов в отечественной и зарубежной литературе. Это относится также к полученным результатам, свидетельствующим о значительном улучшении вазомоторной функции церебральных артерий под влиянием РАГ.

При изучении отдаленных результатов выполненных вмешательств показано длительное сохранение антигипертензивного эффекта РДН, а также возможные механизмы его реализации. Изучены дополнительные положительные эффекты процедуры, связанные со снижением активности субклинического воспаления и сосудистого фиброза, в том числе в группе пациентов с коронарным атеросклерозом.

Полученные нами данные свидетельствуют также о том, что ренальная денервация может быть эффективным методом лечения больных сахарным диабетом 2 типа на фоне резистентной артериальной гипертензии, поскольку позволяет достигнуть улучшения гликемического контроля. При этом благоприятное влияние ренальной денервации на углеводный обмен более выражено и длительно сохраняется при снижении среднесуточного систолического артериального давления на 10 более мм рт. ст от исходных значений. Кроме того, ренальная денервация сопровождается улучшением

адипокинового профиля и снижением активности субклинического воспаления, что может быть дополнительным механизмом снижения АД и улучшения углеводного обмена. Вместе с тем, клинические последствия повышения лептина требуют дальнейших исследований

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Laporte Y. Brown-Séguard and the discovery of the vasoconstrictor nerves // *J. Hist. Neurosci.* – 1996. – Vol. 5, No. 1. – P. 21–25.
2. Bernard C. *Lecçons sur les Propriétés Physiologiques et les Altérations Pathologiques des Liquides de l'Organisme.* Paris: Baillière, 1859. – Vol. 2.
3. Jansen A., Nguyen X., Karpitsky V. et al. Central Command Neurons of the Sympathetic Nervous System: Basis of the Fight-or-Flight Response // *Science Magazine.* – 1995. – Vol. 5236, No. 270. – P. 644-6.
4. Guyton A.C. Regulation of cardiac output // *Anesthesiology.* – 1968. – N 29. – P. 314–326.
5. Frank O. On the dynamics of cardiac muscle [in German] // *J. Biol.* – 1895. – No. 32. – P. 370–447.
6. Patterson S.W., Starling E.H. On the mechanical factors which determine the output of the ventricles // *J. Physiol. (Lond).* – 1914. – No. 48. – P. 357–379.
7. Guyton A.C. Abnormal renal function and autoregulation in essential hypertension // *Hypertension.* – 1991. – Nov 18. – (5 Suppl). – III49-53.
8. Kopp U.C. *Neural Control of Renal Function.* – San Rafael (CA). – Morgan & Claypool Life Sciences. – 2011.
9. Esler M., Jennings G., Korner P. et al. The assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover // *Hypertension.* – 1998. – No. 11. – P. 3–20.
10. Esler M., Ferrier C., Lambert G. et al. Biochemical evidence of sympathetic hyperactivity in human hypertension // *Hypertension.* – 1991. – N 17, Suppl III. – P. III-29–III-35.
11. DiBona G.F., Sawin L. L., Jones S. Y. Differentiated sympathetic neural control of the kidney // *Am. J. Physiol.* 271 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 40). – 1996. – P. 84–90.
12. Smithwick R.H., Whitelaw G.P., Kinsey D. Surgical approach to the treatment of essential hypertension. Results of therapy (medical and surgical) // *J. Cardiol.* – 1962. – No. 9. – P. 893–899.
13. Poppen J.L., Lemmon C.J. The surgical treatment of essential hypertension // *Am. Med. Assoc.* – 1947. – No. 3. – P. 134(1). 1- 9.
14. Katholi R.E., Whitlow P.L., Winternitz S.R. et al. Importance of the renal nerves in established two-kidney, one clip Goldblatt hypertension // *Hypertension.* – 1982. – No. 4 (suppl II). – P. II-166-II-174.
15. O'Haga K.P., Fennell S., Zambraski E.J. Renal denervation alters the development of DOCA hypertension in Yucatan miniature swine (abst) // *Kidney Int.* – 1987. – No. 31. – P. 305.

-
16. Kassab S., Kato T., Wilkins F.C. et al. Renal denervation attenuates the sodium retention and hypertension associated with obesity // *Hypertension*. – 1995. – No. 25. – P. 893–897.
17. Krum H., Schlaich M., Whitbourn R. et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension. - a multicentre safety and proof-of-principle cohort study // *Lancet*. – 2009. – No. 373. – P. 1275–1281.
18. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial). - a randomized controlled trial // *Lancet*. – 2010. – No. 376. – P. 1903–1909.
19. Bhatt D.L., Kandzari D.E., O'Neill W.W. et al. SYMPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – No. 10. – P. 1393–1401.
20. Пекарский С. Е. Малотравматичная анатомически оптимизированная симпатическая денервация почек для лечения больных резистентной артериальной гипертензии : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.05 – Томск, 2015. – 119 с.
21. Steigerwald K., Titova A., Malle C. et al. Morphological assessment of renal arteries after radiofrequency catheter-based sympathetic denervation in a porcine model // *J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 11, No. 30. – P. 2230–2239.
22. Kehlet H., Dahl J. The value of «multimodal» or «balanced analgesia» in postoperative pain treatment // *Anesth. Analg.* – 1993. – Vol. 77. – P. 1048–56.
23. Аксельрод А.С. Показатели СМАД в практической и исследовательской кардиологии [Электронный ресурс] / А.С. Аксельрод. – 2009. – Режим доступа: <http://www.schiller.ru/articles/detail.php?ID=2201>.
24. Венцель Р.Р., Фурменкова Ю.В. Антигипертензивные препараты и симпатическая нервная система; Нижний Новгород: Государственная медицинская академия; г. Эссен (Германия): Университетская клиника // «Медикум» научно-практический медицинский журнал. – 2002. – № 1.
25. Беленков Ю.Н., Фомин, И.В. Бадин Ю.В. и др. Гендерные различия в распространенности и эффективности лечения артериальной гипертензии в европейской части Российской Федерации: результаты исследования ЭПОХА-2007 // *Проблемы женского здоровья*. – 2011. – Т. 6, № 4. – С. 5–11.
26. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. и др. Динамика состояния углеводного обмена после ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2015. – Т. 5, № 14. – С. 82–90.

-
27. 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.
 28. Здравоохранение в России. 2015: Стат. сб. – М.: Росстат, 2015. – С. 99.
 29. Pierdomenico S.D., Lapenna D., Bucci A. et al. Cardiovascular Outcome in Treated Hypertensive Patients with Responder, Masked, False Resistant, and True Resistant Hypertension // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 18. – P. 1422–1428.
 30. Black H.R., Elliott W.J., Grandits G. et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial; For the CONVINCE Research Group // *JAMA.* – 2003. – Vol. 289. – P. 2073–2082;
 31. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288. – P. 2981–2997;
 32. Julius S., Kjeldsen S.E., Brunner H. et al. VALUE trial: long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk; For the VALUE Trial // *Am. J. Hypertens.* – 2003. – No. 16. – P. 544–548.
 33. Sim J.J., Bhandari S.K., Shi J. et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension // *Kidney Int.* – 2015. – Vol. 88, No. 3. – P. 622–32.
 34. Egan B.M., Zhao Y., Axon R.N. et al. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008 // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124. – P. 1046–1058;
 35. Judd E., Calhoun D.A. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes // *J. Hum. Hypertens.* – 2014. – Vol. 28, No. 8. – P. 463–468.
 36. Sitkova E.S., Mordovin V.F., Pekarskii S.E. et al. Blood pressure variability as a factor of better cardioprotective efficacy of renal denervation // *Siberian Medical J.* – 2018. – Vol. 33, No. 2. – P. 9–15.
 37. Falkovskaya A.Y., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E. et al. Transcatheter renal denervation in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus has beneficial effects beyond blood pressure reduction // *Arterial Hypertension.* – 2014. – Vol. 20, No. 2. – P. 107–12.

-
38. Bhatt D.L., Kandzari D.E., O'Neill W.W. et al. SYMPLICITY HTN-3 Investigators: A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension // *N. Engl. J Med.* – 2014. – Vol. 10. – P. 1393-401. doi: 10.1056/NEJMoa1402670.
39. Azizi M., Sapoval M., Gosse P. et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) investigators // Lancet.* – 2015. – Vol. 385, No. 9981. – P. 1957-65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61942-5.
40. Johnson J.A. Ethnic differences in cardiovascular drug response: potential contribution of pharmacogenetics // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118. – P. 1383-93.
41. The 1988 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // *Arch. Intern. Med.* – 1988. – Vol. 148, N 5. – P. 1023–1038
42. Savard S., Frank M., Bobrie G. et al. Eligibility for renal denervation in patients with resistant hypertension: when enthusiasm meets reality in real-life patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60. – P. 2422-4
43. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension // *J. Hypertens.* – 2018. – Vol. 36, No. 10. – P. 1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
44. Pekarskiy S.E., Baev A.E., Mordovin V.F. et al. Denervation of the distal renal arterial branches vs. conventional main renal artery treatment: a randomized controlled trial for treatment of resistant hypertension // *J Hypertens.* – 2017. – Vol. 35, No. 2. – P. 369-75. doi: 10.1097/HJH.0000000000001160.
45. Townsend R.R., Mahfoud F., Kandzari D.E. et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, shamcontrolled, proof-of-concept trial // *Lancet.* – 2017. – Vol. 390(10108). – P. 2160-70. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32281-X.
46. 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.
47. 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 Assos.* – 2014. – Vol. 3, No. 6. – P. e001285. doi:10.1161/JAHA.114.001285.

-
48. Усов В.Ю. Парамагнитное контрастирование при магнитно-резонансной томографии миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца. – Томск, 2012. – С. 103
49. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. Guidelines 2013 ESH/ESC for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. of Hypertens.* – 2013. – Vol. 31, No. 7. – P. 1281–1357.
50. Ripp T., Mordovin V., Ripp E., Semke G., Pekarskiy S., Falkovskaya A., Lichikaki V., Popov S. Different types of hypercapnic brain arterial reactivity disorders in patients with hypertension // *J. of Hypertens.* – 2016. – Vol. 34, Issue. – P. e224. – doi: 10.1097/01.hjh.0000491981.78900.2d.
51. Patel H.C., Rosen S.D., Hayward C. et al. Renal denervation in heart failure with preserved ejection fraction (RDT-PEF): a randomized controlled trial // *Eur. J. Heart Fail.* – 2016. – Vol. 18, No. 6. – P. 703–712.
52. Böhm M., Ewen S., Linz D. et al. Renal denervation: a novel non-pharmacological approach in heart failure // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* – 2014. – Vol. 7, No. 3. – P. 330–337.
53. Ситкова Е.С., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Пекарский С.Е., Рябова Т.Р., Личикаки В.А., Фальковская А.Ю., Мочула О.В., Усов В.Ю., Баев А.Е. Положительное влияние ренальной денервации на гипертрофию и субэндокардиальное повреждение миокарда // *Артериальная гипертензия.* – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 46-59. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-1-46-59>.
54. Laragh G. Cardiac pathophysiology and its heterogeneity in patients with established hypertensive disease // *Am. J. Med.* – 1988. – Vol. 84, No. 3A. – P.:3–11
55. Burns J., Sivananthan M.U., Ball S.G., Mackintosh A.F., Mary D.A., Greenwood J.P. Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance imaging-determined left ventricular mass in essential hypertension // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115, No. 15. – P. 1999-2005. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668863.
56. Lorell B.H., Carabello B.A. Left Ventricular hypertrophy: Pathogenesis, detection and prognosis // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102, No. 4. – P. 470–9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.4.470>.
57. Вайдья Р. Структурно-функциональные изменения левого желудочка у больных артериальной гипертензией при эффективной антигипертензивной терапии. – Великий Новгород, 2004. – 20 с.

-
58. Jiang W., Tan L., Guo Y., Li X., Tang X., Yang K. Effect of renal denervation procedure on left ventricular hypertrophy of hypertensive rats and its mechanisms // *Acta. Cir. Bras.* – 2012. – Vol. 27, No. 11. – P. 815-20. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86502012001100012>.
59. Polhemus D.J., Gao J., Scarborough A.L., Trivedi R., McDonough K.H., Goodchild T.T. et al. Radiofrequency Renal Denervation Protects the Ischemic Heart via Inhibition of GRK2 and Increased Nitric Oxide Signaling // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 119, No. 3. – P. 470-80. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.308278>.
60. Rudolph A., Abdel-Aty H., Bohl S. et al. Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53, No. 3. – P. 284-91. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.064.
61. Laukkanen J.A., Khan H., Kurl S. 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.
62. Strauer B.E. The significance of coronary reserve in clinical heart disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1990. – Vol. 15. – P. 775-83. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90273-R](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90273-R).
63. Anversa P., Ricci R., Olivetti G. Quantitative structural analysis of the myocardium during physiologic growth and induced cardiac hypertrophy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 198. – Vol. 7. – P. 1140-9. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(86\)80236-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(86)80236-4).
64. Muller J.M., Davis M.J., Chilian W.M. Integrated regulation of pressure and flow in the coronary microcirculation // *Cardiovasc. Res.* – 1996. – Vol. 32. – P. 668-78
65. Rabkin S.W. Considerations in Understanding the Coronary Blood Flow- Left Ventricular Mass Relationship in Patients with Hypertension // *Curr. Cardio. Rev.* – 2017. Vol. 13, No. 1. – P. 75–83. doi: 10.2174/1573397112666160909093642.
66. Tomanek R.J. Response of the coronary vasculature to myocardial hypertrophy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1990. – Vol. 15, No. 3. – P. 528–534. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90620-5](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90620-5).
67. Копылов Ф.Ю., Иванов Г.Г., Дворников В.Е. Гипертрофия левого желудочка: патогенез, диагностика, прогноз // *Вестник РУДН.* – 2002. – № 3. – С. 106–130.
68. Polese A., De Cesare N., Montorsi P., Fabbicchi F., Guazzi M., Loaldi A. et al. Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients with hypertrophy of the left ventricle // *Circulation.* – 1991. – Vol. 83, No. 3. – P. 845-53. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.83.3.845>.

-
69. Ozel E., Tastan A., Ozturk A., Ozcan E.E. Relationship between Sympathetic Overactivity and Left Ventricular Hypertrophy in Resistant Hypertension // *Hellenic. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 56, No. 6. – P. 501-6.
70. Schlaich M.P., Kaye D.M., Lambert E., Sommerville M., Socratous F., Esler M.D. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108, No. 5. P. 560-5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000081775.72651.B6.
71. Wittke E.I., Fuchs S.C., Moreira L.B., Foppa M., Fuchs F.D., Gus M. Blood pressure variability in controlled and uncontrolled blood pressure and its association with left ventricular hypertrophy and diastolic function // *Hum. Hypertens.* – 2016. Vol. 30, No. 8. – P. 483-7. doi: 10.1038/jhh.2015.106.
72. Böhm M., Ukena C., Ewen S., Linz D., Zivanovic I., Hoppe U., Narkiewicz K., Ruilope L., Schlaich M., Negoita M., Schmieder R., Williams B., Zeymer U., Zirlik A., Mancia G., Mahfoud F. Global SYMPLICITY Registry Investigators. Renal denervation reduces office and ambulatory heart rate in patients with uncontrolled hypertension: 12-month outcomes from the global SYMPLICITYregistry // *J. Hypertens.* – 2016. – Vol. 34, No. 12. – P. 2480–2486. doi: 10.1097/HJH.0000000000001085.
73. Parati G., Stergiou G., O'Brien E., Asmar R., Beilin L., Bilo G., Clement D., de la Sierra A., de Leeuw P., Dolan E., Fagard R., Graves J., Head G.A., Imai Y., Kario K., Lurbe E., Mallion J.M., Mancia G., Mengden T., Myers M., Ogedegbe G., Ohkubo T., Omboni S., Palatini P., Redon J., Ruilope L.M., Shennan A., Staessen J.A., vanMontfrans G., Verdecchia P., Waeber B., Wang J., Zanchetti A., Zhang Y. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32. – P. 1359–1366. doi: 10.1097/HJH.0000000000000221.
74. Sakakura K., Ladich E., Cheng Q. et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64. – P. 635–43. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.059.
75. Atherton D.S., Deep N.L., Mendelsohn F.O. Micro-anatomy of the renal sympathetic nervous system: a human postmortem histologic study // *Clin. Anat.* – 2012. – Vol. 25, No. 5. – P. 628-33. doi: 10.1002/ca.21280.
76. Imnadze G., Balzer S., Meyer B. et al. Anatomic Patterns of Renal Arterial Sympathetic Innervation: New Aspects for Renal Denervation // *J. Interv. Cardiol.* – 2016. – Vol. 29, No. 6. – P. 594-600. doi: 10.1111/joic.12343.

-
77. Mahfoud F., Tunev S., Ewen S. et al. Impact of lesion placement on efficacy and safety of catheter-based radiofrequency renal denervation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 66. – P. 1766–1775. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.018.
78. Henegar J.R., Zhang Y., Hata C. et al. Catheter-based radiofrequency renal denervation: location effects on renal norepinephrine // *Am. J. Hypertens.* – 2015. – No. 28. – P. 909–914. doi: 10.1093/ajh/hpu258.
79. Polhemus D.J., Gao J., Scarborough A.L., Trivedi R., McDonough K.H., Goodchild T.T. et al. Radiofrequency Renal Denervation Protects the Ischemic Heart via Inhibition of GRK2 and Increased Nitric Oxide Signaling // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 119, No. 3. – P. 470–80. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.308278>.
80. Sharp T.E., Polhemus D.J., Li Z. et al. Renal Denervation Prevents Heart Failure Progression Via Inhibition of the Renin-Angiotensin System // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 72, No. 21. – P. 2609–2621. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2186.
81. Jiang W., Tan L., Guo Y. et al. Effect of renal denervation procedure on left ventricular hypertrophy of hypertensive rats and its mechanisms // *Acta Cir. Bras.* – 2012. – Vol. 27, No. 11. – P. 815–20. doi:10.1590/S0102-86502012001100012.
82. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней: руководство для врачей.– М.: Медпресс-информ, 2013. – 488 с.
83. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 8–12.
84. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. lessintensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels- updated overview and meta-analyses of randomized trials // *J. Hypertens.* – 2016. – Vol. 34, No. 4. – P. 613–622.
85. Лавров А.Ю., Яхно Н.Н., Бузиашвили Ю.И., Шумилина М.В. Характеристика артериальной и венозной церебральной гемодинамики на разных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии // *Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова. Инсульт (приложение).* – 2005. – № 15. – С. 4–12.
86. Sabayan B., van der Grond J., Westendorp R.G. et al. Cerebral blood flow and mortality in old age A 12-year follow-up study // *Neurology.* – 2013. – Vol. 81, No. 22. – P. 1922–1929.
87. Lee L.K., Giannopoulos S., Marshall R.S. Cerebrovascular reactivity and cerebral autoregulation in normal subjects // *J. Neurol. Sci.* – 2009. – Vol. 285, No. 1-2. – P. 191–194.

-
88. Куликов В.П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний : руководство для врачей, 2-е изд. – М.: Стром, 2011. – 512 с.
89. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Церебральное кровообращение и артериальное давление. – М., 2004. – 304 с.
90. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология, 3-е изд., доп. и перераб. – М.: Реал тайм, 2007. – 398 с.
91. Nixon R.M., Muller E., Lowy A. et al. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach // *Int. J. Clin. Pract.* – 2009. – Vol. 63, No. 5. – P. 766–775.
92. Blaster T., Krueger S., Kross R. et al. Time dependent relevance of transcranial colour-coded duplex sonography in acute stroke // *Cerebrovasc. Dis.* – 2000. – Vol. 10, Suppl. 2. – P. 69.
93. Marstrand J.R., Garde E., Rostrup E. et al. Cerebral perfusion and cerebrovascular reactivity are reduced in white matter hyperintensities // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33, No. 4. – P. 972–976.
94. Lemke H., de Castro A.G., Schlattmann P. et al. Cerebrovascular reactivity over time-course – from major depressive episode to remission // *J. Psychiatr. Res.* – 2010. – Vol. 44, No. 3. – P. 132–136.
95. Portegies M.L., de Bruijn R.F., Hofman A. et al. Cerebral vasomotor reactivity and risk of mortality: the Rotterdam Study // *Stroke.* – 2014. – Vol. 45, No. 1. – P. 42–47.
96. Good D.C., Henkle J.Q., Gelber D. et al. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke // *Stroke.* – 1996. – Vol. 27, No. 2. – P. 252–259.
97. Young T., Finn L., Peppard P.E. et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort // *Sleep.* – 2008. – Vol. 31, No. 8. – P. 1071–1078.
98. Nasr N., Traon A.P., Czosnyka M. et al. Cerebral autoregulation in patients with obstructive sleep apnea syndrome during wakefulness // *Eur. J. Neurol.* – 2009. – Vol. 16, No. 3. – P. 386–391.
99. Волосатов С.Н., Алексеева Г.В., Максимишин С.В. и др. Основные направления фармакологической защиты головного мозга при ишемии // *Организационные, диагностические и лечебные проблемы неотложных состояний : сб. науч. тр. науч.-практ. конф.* – Москва ; Омск, 2000. – Т. 2. – С. 375–379.

-
100. Islam M.Z., Van Dao C., Shiraishi M., Miyamoto A. Methylmercury affects cerebrovascular reactivity to angiotensin II and acetylcholine via Rho-kinase and nitric oxide pathways in mice // *Life Sci.* – 2016. – Vol. 147. – P. 30–38.
101. Uekawa K., Hasegawa Y., S. Senju S. et al. Intracerebroventricular Infusion of Angiotensin-(1-7) Ameliorates Cognitive Impairment and Memory Dysfunction in a Mouse Model of Alzheimer's Disease // *J. Alzheimers Dis.* – 2016. – Vol. 53, No. 1. – P. 127–133.
102. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertension.* – 2013. – Vol. 31, N 7o.. – P. 1281–1357.
103. Reboldi G., Angeli F., Cavallini C. et al. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta- 274 analysis // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26. – P. 1282–1289.
104. Гераскина Л.А. Хронические цереброваскулярные заболевания при артериальной гипертензии: кровоснабжение мозга, центральная гемодинамика и функциональный сосудистый резерв : автореф. дис. ... д-ра мед. наук . – Москва, 2008. – 48 с.
105. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358, No. 18. – P. 1887–1898.
106. Urban D., Ewen S., Ukena C. et al. Treating resistant hypertension: role of renal denervation // *Integr. Blood Press. Control.* – 2013. – Vol. 6. – P. 119–128.
107. Куликов В.П. Основы ультразвукового исследования сосудов : руководство. – М.: Видар, 2015. – 387 с
108. Shen Q. Shen Q., Duong T.Q. Magnetic Resonance Imaging of Cerebral Blood Flow in Animal Stroke Models // *Brain Circ.* – 2016. – Vol. 2, No. 1. – P. 20–27.
109. Park C.W., Sturzenegger M., Douville C.M. et al. Autoregulatory response and CO₂ reactivity of the basilar artery // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34, N 1. – P. 34–39.
110. Sierra C., Doménech M., Camafort M., Coca A. Hypertension and mild cognitive impairment // *Curr. Hypertens Rep.* – 2012. – Vol. 14, No. 6. – P. 548– 555.
111. Brodie F.G., Panerai R.B., Foster S. et al. Long-term changes in dynamic cerebral autoregulation: a 10 years follow up study // *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* – 2009. – Vol. 29, No. 5. – P. 366–371.
112. Etehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387, No. 10022. – P. 957–967.

-
113. Meel-van den Abeelen A.S., van Beek A.H., Slump C.H. et al. Transfer function analysis for the assessment of cerebral autoregulation using spontaneous oscillations in blood pressure and cerebral blood flow // *Med. Eng. Phys.* – 2014. – Vol. 36, No. 5. – P. 563–575.
114. Cullinane M., Markus H. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke risk in carotid stenosis and occlusion: a prospective study // *Cerebrovasc. Dis.* – 2000. – Vol. 10, Suppl. 2. – P. 7.
115. Paulson O.B., Hasselbalch S.G., Rostrup E. et al. Cerebral blood flow response to functional activation // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2010. – Vol. 30, No. 1. – P. 2–14
116. Rasulo F.A. De Peri E., Lavinio A. Transcranial Doppler ultrasonography in intensive care // *Eur. J. Anaesthesiol. Suppl.* – 2008. – Vol. 42. – P. 167– 173.
117. Naqvi J., Yap K.H., Ahmad G., Ghosh J. Transcranial Doppler ultrasound: a review of the physical principles and major applications in critical care [Electronic resource] // *Int. J. Vasc. Med.* – 2013. – Vol. 2013. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3876587>.
118. Brodie F.G., Panerai R.B., Foster S. et al. Long-term changes in dynamic cerebral autoregulation: a 10 years follow up study // *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* – 2009. – Vol. 29, No. 5. – P. 366–371.
119. Naqvi T.Z., Hyuhn H.K. Cerebrovascular mental stress reactivity is impaired in hypertension [Electronic resource] // *Cardiovasc. Ultrasound.* – 2009. – Vol. 7. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2710316>.
120. Fierstra J., Sobczyk O., Battisti-Charbonney A. et al. Measuring cerebrovascular reactivity: what stimulus to use? // *J. Physiol.* – 2013. – Vol. 591, No. 23. – P. 5809–5821.
121. Totaro R., Marini C., Baldassarre M., Carolei A. Cerebrovascular reactivity evaluated by transcranial Doppler: reproducibility of different methods // *Cerebrovasc. Dis.* – 1999. – Vol. 9, No. 3. – P. 142–145.
122. Wintermark M., Sesay M., Barbier E. et al. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36, No. 9. – P. e83–e99.
123. Шумили́на М.В., Стрелкова Т.В. Влияние гиперкапнии на системную и церебральную гемодинамику у здоровых пациентов // *Клиническая физиология регионарного кровообращения.* – 2014. – № 4. – С. 33–39.
124. Korkmaz H., Akbulut M., Ozbay Y., Koç M. A new noninvasive method in evaluating the endothelial function: the measurement of the resistive index after reactive hyperemia of the brachial artery // *Echocardiography.* – 2010. – Vol. 27, No. 7. – P. 873–877.

-
125. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2004. – Т. 4, № 1. – С. 21–22.
126. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия / под ред. П.А. Лебедева. – Самара : ООО «Офорт», 2010. – 192 с.
127. Kruger A., Stewart J., Sahityani R. et al. Laser Doppler flowmetry detection of endothelial dysfunction in end-stage renal disease patients: correlation with cardiovascular risk // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 70. – P. 157–164.
128. Shechter M., Shechter A., Koren-Morag N. et al. Usefulness of brachial artery flow-mediated dilation to predict long-term cardiovascular events in subjects without heart disease // *Am. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 113, No. 1. – P. 162–167.
129. Maruhashi T., Soga J., Fujimura N. et al. Nitroglycerine-induced vasodilation for assessment of vascular function: a comparison with flow-mediated vasodilation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2013. – Vol. 33, No. 6. – P. 1401–1408.
130. Perros F., Ranchoux B., Izikki M. et al. Nebivolol for improving endothelial dysfunction, pulmonary vascular remodeling, and right heart function in pulmonary hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 65, No. 7. – P. 668–680.
131. Ikdahl E., Hisdal J., Rollefstad S. et al. Rosuvastatin improves endothelial function in patients with inflammatory joint diseases, longitudinal associations with atherosclerosis and arteriosclerosis: results from the RORA-AS statin intervention study [Electronic resource] // *Arthritis Res. Ther.* – 2015. – Vol. 17. – URL: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-015-0795-y>.
132. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 257–265.
133. Tang L., Wang, H., Ziolo M.T. et al. Nitric oxide and nitric oxide synthase isoforms in the normal, hypertrophic, and failing heart // *Mol. Cell. Biochem.* – 2010. – Vol. 333, No. 1-2. – P. 191–201.
134. Iliescu R., Lohmeier T.E., Tudorancea I. et al. Renal denervation for the treatment of resistant hypertension: review and clinical perspective // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2015. – Vol. 309, No. 7. – P. F583–F594.
135. Olsen L.K., Kamper A.L., Svendsen J.H., Feldt-Rasmussen B. Renal denervation // *Eur. J. Intern. Med.* – 2015. – Vol. 26, No. 2. – P. 95–105.

-
136. Chokka R.G., Delacroix S., Psaltis P.J. et al. Percutaneous renal denervation and the second generation EnligHTN System // *Minerva Cardioangiol.* – 2014. – Vol. 62, No. 1. – P. 99–104.
137. Руденко Б.А., Шаноян А.С., Ахадова А.Ш. и др. Симпатическая денервация почечных артерий: рандомизированные исследования и реальная клиническая практика // *Артериальная гипертензия.* – 2015. – Т. 21, № 5. – С. 459–467.
138. Ewen S., Meyer M.R., Cremers B. et al. Blood pressure reductions following catheter-based renal denervation are not related to improvements in adherence to antihypertensive drugs measured by urine/plasma toxicological analysis // *Clin. Res. Cardiol.* – 2015. – Vol. 104, No. 12. – P. 1097–1105.
139. 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.
140. Schlaich M.P., Schmieder R.E., Bakris G. et al. International expert consensus statement: Percutaneous transluminal renal denervation for the treatment of resistant hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62, No. 22. – P. 2031–2045.
141. Kjeldsen S.E., Narkiewicz K., Oparil S., Hedner T. Blood pressure lowering effect of renal sympathetic denervation or placebo? – building expectations for Symplicity-HTN 3 // *Blood Press.* – 2013. – Vol. 22, No. 5. – P. 279–281.
142. Schmieder R.E. Hypertension: How should data from SYMPPLICITY HTN-3 be interpreted? / R.E. Schmieder // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2014. – Vol. 11, No. 7. – P. 375–376.
143. Bauer, A. A scoring system for identification of responders to renal sympathetic denervation / A. Bauer // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, Suppl. 1. – P. 1190.
144. Lu J., Ling Z., Chen W. et al. Effects of renal sympathetic denervation using saline-irrigated radiofrequency ablation catheter on the activity of the renin-angiotensin system and endothelin-1 // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2014. – Vol. 15, No. 4. – P. 532–539.
145. Böhm M., Ewen S., Linz D. et al. Renal denervation: a novel non-pharmacological approach in heart failure // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* – 2014. – Vol. 7, No. 3. – P. 330–337.
146. Dai Z., Yu S., Zhao Q. et al. Renal sympathetic denervation suppresses ventricular substrate remodelling in a canine high-rate pacing model // *EuroIntervention.* – 2014. – Vol. 10, No. 3. – P. 392–399.
147. Wang X., Zhao Q., Yu S. et al. Renal sympathetic denervation suppresses ventricular substrate remodeling in a canine high-rate pacing model // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2015. – Vol. 95, No. 11. – P. 860–864

-
148. Brandt M.C., Mahfoud F., Reda S. et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59, No. 10. – P. 901–909.
149. Schirmer S.H., Sayed M.M., Reil J.C. et al. Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation: effects beyond blood pressure and heart rate reduction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, No. 18. – P. 1916–1923.
150. 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.
151. Ripp, T. Pekarskiy S., Mordovin V. et al. Kidney blood flow after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension // *J. Hypertension.* – 2012. – Vol. 30. – P. 120.
152. 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. Clin. Hypertens. (Greenwich).* – 2014. – Vol. 16, No. 8. – P. 599–605.
153. Ott C., Mahfoud F., Schmid A. et al. Renal denervation preserves renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension // *J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 33, No. 6. – P. 1261–1266.
154. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Церебральное кровообращение и артериальное давление. – Москва, 2004. – 304 с.
155. Белова Л.А., Машин В.В., Белов В.Г. и др. Оценка состояния реактивности вен Розенталя у больных гипертонической энцефалопатией при нагрузочном тестировании нитроглицерином // *Неврологический вестник.* – 2009. – Т. 41, № 3. – С. 32–37.
156. Пат. полезная модель № 53881 Рос. Федерация, МПК А61В 8/00/ Устройство для оценки цереброваскулярного резерва [Текст] // Рипп Е.Г., Рипп Т.М., Шипаков В.Е. и др.; заявитель и патентообладатель Рипп Е.Г. – № 2005124614/22 ; заявл. 26.07.2005 ; опубл. 26.07.2005, Бюл. № 16. – 2 с.
157. Способ оценки ауторегуляции мозгового кровотока [Текст]: пат. 2351281 Рос. Федерация, МПК А61В 8/06, А61М 16/00/ Рипп Т.М., Рипп Е.Г., Мордовин В.Ф., Карпов Р.С.; заявитель и патентообладатель Государственное учреждение Научно-исследовательский институт кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН. – № 2007137365/14 ; заявл. 08.10.2007 ; опубл. 10.04.2009, Бюл. № 10. – 11 с.

-
158. Куликов В.П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний : руководство для врачей. – 2-е изд. – М.: Стром, 2011. – 512 с.
159. Шумилина М.В. Комплексная ультразвуковая диагностика патологии периферических сосудов : учебно-методическое руководство – Изд. 2-е, доп. – Москва, 2012. – 383 с.
160. Рипп Т.М. Связь структурно-функциональных изменений сосудов и сердца с суточным профилем артериального давления, их динамика на фоне терапии у пациентов с эссенциальной гипертонией : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2001. – 24 с.
161. Donald A.E., Halcox J.P., Charakida M. et al. Methodological Approaches to Optimize Reproducibility and Power in Clinical Studies of Flow-Mediated Dilation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51, No. 20. – P. 1959–1964.
162. Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Семке Г.В. и др. Фундаментальные аспекты регуляции уровня артериального давления и разработка патогенетически обоснованных инновационных методов лечения артериальной гипертонии: отчет о научно-исследовательской работе НИИ кардиологии. – Томск, 2015. – 157 с.
163. Семке Г.В., Мордовин В.Ф., Карпов Р.С. Функциональная активность головного мозга и ее связь с поражениями органов-мишеней у больных артериальной гипертонией. – Томск, 2008. – 171 с.
164. Пекарский С.Е. Малотравматичная анатомически оптимизированная симпатическая денервация почек для лечения больных резистентной артериальной гипертонией : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2015. – 53 с.
165. Веснина Ж.В. Радионуклидное исследование патогенетических звеньев кардиоренального континуума : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2015. – 45 с.
166. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – 3-е изд. – М.: Медиа-Сфера, 2006. – 305 с.
167. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39. – P.3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
168. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31, No. 7. – P. 1281–1357.

-
169. Farooq U. Ray S.G. 2014 Guideline for the Management of High Blood Pressure (Eighth Joint National Committee): Take-Home Messages // *Med. Clin. North. Am.* – 2015. – Vol. 99, No. 4. – P. 733–738.
170. 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. – Т. 54, № 10. – С. 4–12.
171. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 8–12.
172. Vishram J.K., Borglykke A., Andreassen A.H. et al. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MONica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project // *Hypertens.* – 2012. – Vol. 60, No. 5. – P. 1117–1123.
173. Функциональная диагностика нервных болезней: руководство для врачей / под ред. Л.Р. Зенкова, М.А. Ронкина. – М.: Медпресс-информ, 2013. – 488 с.
174. Wright J.T., Williamson J.D., Whelton P.K. et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373, No. 22. – P. 2103–2116.
175. Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В. и др. Первичная профилактика инсульта // *Качество жизни. Медицина.* – 2006. – № 2. – С. 72–77.
176. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Современный клинический анализ цереброваскулярных заболеваний: узловые вопросы дифференциальной диагностики и патогенетического лечения // *Фарматека.* – 2012. – № 7. – С. 87–94.
177. Navar-Boggan A.M., Pencina M.J., Williams K. et al. Proportion of US adults potentially affected by the 2014 hypertension guideline // *JAMA.* – 2014. – Vol. 311, No. 14. – P. 1424–1429.
178. Sakhuja A., Textor S.C., Taler S.J. Uncontrolled hypertension by the 2014 evidence-based guideline: results from NHANES 2011-2012 // *Hypertens.* – 2015. – Vol. 33, No. 3. – P. 644–651.
179. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Карпов Р.С. Нарушение процессов цереброваскулярной регуляции и когнитивной функции у пациентов с АГ, возможности коррекции антагонистом рецепторов к ангиотензину-2 // *Артериальная гипертензия.* – 2010. – Т. 16, № 5. – С. 5–8.
180. Лавров А.Ю., Яхно Н.Н., Бузиашвили Ю.И., Шумилина М.В. Характеристика артериальной и венозной церебральной гемодинамики на разных стадиях

дисциркуляторной энцефалопатии // Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова. Инсульт (приложение). – 2005. – № 15. – С. 4–12.

181. Sabayan B., van der Grond J., Westendorp R.G. et al. Cerebral blood flow and mortality in old age A 12-year follow-up study // *Neurology*. – 2013. – Vol. 81, No. 22. – P. 1922–1929.

182. Mahajan R.P., Cavill G., Simson E.J., Hope D.T. Transient hyperemic response: a quantitative assessment / // *Trends in Cerebral Haemodynamics and Neurosonology* / eds. J. Klingelhofer, E. Bartels, E.B. Ringelstein. – Amsterdam.: Elsevier Science, 1997. – P. 618–623.

183. Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д., Уразова О.И.. Патология : учебник для студентов. В 2 т. Т. 2 /– 4-е изд., перераб. и доп. – ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 640 с.

184. Ni X.S., Horner S., Fazekas F., Niederkorn K. Serial transcranial Doppler sonography in ischemic strokes in middle cerebral artery territory // *J. Neuroimaging*. – 1994. – Vol. 4, No. 4. – P. 232–236.

185. Гераскина Л.А. Хронические цереброваскулярные заболевания при артериальной гипертензии: кровоснабжение мозга, центральная гемодинамика и функциональный сосудистый резерв : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Москва, 2008. – 48 с.

186. Куликов В.П., Кузнецова Д.В. Реакция мозгового кровотока и системного артериального давления на гиперкапнию и гипокapнию у людей // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. – 2013. – № 1. – С. 41–44.

187. Blaster T., Krueger S., Kross R. et al. Time dependent relevance of transcranial colour-coded duplex sonography in acute stroke // *Cerebrovasc. Dis.* – 2000. – Vol. 10, Suppl. 2. – P. 69.

188. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Церебральное кровообращение и артериальное давление. – Москва, 2004. – 304 с.

189. Iadecola, C. Hypertension and cerebrovascular dysfunction / C. Iadecola, R.L. Davisson // *Cell. Metab.* – 2008. – Vol. 7. – P. 476–484.

190. Jennings J.R., Zanstra Y. Is the brain the essential in hypertension? // *Neuroimage*. – 2009. – Vol. 47. – P. 914–921.

191. Maruhashi T., Soga J., Fujimura N. et al. Nitroglycerine-induced vasodilation for assessment of vascular function: a comparison with flow-mediated vasodilation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2013. – Vol. 33, No. 6. – P. 1401–1408.

192. Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике / под ред. Ю.М. Никитина, А.И. Труханова. – Иваново.: МИК, 2004. – 496 с.

-
193. Bright M.G., Bulte D.P., Jezzard P., Duyn J.H. Characterization of regional heterogeneity in cerebrovascular reactivity dynamics using novel hypocapnia task and BOLD fMRI // *Neuroimage*. – 2009. – Vol. 48, No. 1. – P. 166–175.
194. Рипп Т.М., Рипп Е.Г., Мордовин В.Ф. Оценка цереброваскулярного резерва // *Общая реаниматология*. – 2010. – Т. I, № 6. – С. 39–44.
195. Kuznetsova D.V., Kulikov V.P. Cerebrovascular and systemic hemodynamic response to carbon dioxide in humans // *Blood Press. Monit.* – 2014. – Vol. 19, No. 2. – P. 81–89.
196. Диагностика и лечение хронических форм недостаточности мозгового кровообращения у больных с гипертонической болезнью / под ред. В.Ф. Мордовина, Р.С. Карпова. – Томск : СГТУ, 2011. – 592 с.
197. Frontera J.A., Rundek T., Schmidt J.M. et al. Cerebrovascular reactivity and vasospasm after subarachnoid hemorrhage: a pilot study // *Neurology*. – 2006. – Vol. 66, No. 5. – P. 727–729.
198. Silvestrini M., Vernieri F., Pasqualetti P. et al. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis // *JAMA*. – 2000. – Vol. 283. – P. 2122–2127.
199. Мазина С.С. Церебральная гемодинамика у подростков и лиц молодого возраста с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения головного мозга при первичной АГ : дис. ... канд. мед. наук. – Иваново, 2006. – 172 с.
200. Halsey J.H. Prognosis of acute hemiplegia estimated by transcranial Doppler ultrasonography // *Stroke*. – 1988. – Vol. 19. – P. 648–649.
201. Ni X.S., Horner S., Fazekas F., Niederkorn K. Serial transcranial Doppler sonography in ischemic strokes in middle cerebral artery territory // *J. Neuroimaging*. – 1994. – Vol. 4, No. 4. – P. 232–236.
202. Blaster T., Krueger S., Kross R. et al. Time dependent relevance of transcranial colour-coded duplex sonography in acute stroke // *Cerebrovasc. Dis.* – 2000. – Vol. 10, Suppl. 2. – P. 69.
203. Cullinane M., H. Markus. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke risk in carotid stenosis and occlusion: a prospective study // *Cerebrovasc. Dis.* – 2000. – Vol. 10, Suppl. 2. – P. 7.
204. Matsushita K., Kuriyama Y., Nagatsuka K. et al. Periventricular white matter lucency and cerebral blood flow autoregulation in hypertensive patients // *J. Hypertens.* – 1994. – Vol. 23, No. 5. – P. 565–568.

-
205. Marstrand J.R., Garde E., Rostrup E. et al. Cerebral perfusion and cerebrovascular reactivity are reduced in white matter hyperintensities // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33, No. 4. – P. 972–976.
206. Böhm M., Mahfoud F., Ukena C. et al. First report of the Global SYMPPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 65, No. 4. – P. 766–774.
207. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. // *Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии*. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
208. Urban D., Ewen S., Ukena C. et al. Treating resistant hypertension: role of renal denervation // *Integr. Blood Press. Control*. – 2013. – Vol. 6. – P. 119–128.
209. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J. et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125, No. 13. – P. 1635–1642.
210. Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 54, No. 4. – P. 690–697.
211. Звартау Н.Э., Конради А.О. Интервенционные подходы к лечению артериальной гипертонии // *Артериальная гипертония*. – 2015. – Т 21, № 5. – С. 451–458.
212. Ceral J., Habrdova V., Vorisek V. et al. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy // *Hypertens. Res.* – 2011. – Vol. 34, No. 1. – P. 87–90.
213. Dudenbostel T., Calhoun D.A. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone // *J. Hum. Hypertens.* – 2012. – Vol. 26, No. 5. – P. 281–287.
214. Muxfeldt E.S., de Souza F., Salles G.F. Resistant hypertension: a practical clinical approach // *J. Hum. Hypertens.* – 2013. – Vol. 27, No. 11. – P. 657–662.
215. 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.
216. Способ оценки эффективности процедуры радиочастотной симпатической денервации почечных артерий у пациентов с медикаментозно-резистентной артериальной гипертонией [Текст]: пат. 2578461 Рос. Федерация, МПК G01N 33/50/ Афанасьев С.А., Рипп Т.М., Реброва Т.Ю. и др.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии". - № 2015103286/15; заявл. 02.02.2015 ; опубл. 27.03.2016, Бюл. № 9. – 5 с.

-
217. Franzen K.F., Reinhardt A., Graf T. et al. –Central hemodynamics and arterial stiffness improve after renal denervation in 24h ambulatory measurements - a mid-term follow-up of the Luebeck RDN registry // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, Suppl. 1. – P. 1190–1191.
218. Shen M.J., Zipes D.P. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114, No. 6. – P. 1004–1021.
219. Hering D., Lambert, E.A. Marusic P. et al. Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension // *Hypertension.* – 2013. – Vol. 61, No. 2. – P. 457–464.
220. Linz D., Hohl M., Schütze J. et al. Progression of kidney injury and cardiac remodeling in obese spontaneously hypertensive rats: the role of renal sympathetic innervation // *Am. J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 28, No. 2. – P. 256–265.
221. Dai Z., Yu S., Zhao Q. et al. Renal sympathetic denervation suppresses ventricular substrate remodelling in a canine high-rate pacing model // *EuroIntervention.* – 2014. – Vol. 10, No. 3. – P. 392–399.
222. Wang X., Zhao Q., Yu S. et al. Renal sympathetic denervation suppresses ventricular substrate remodeling in a canine high-rate pacing model // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2015. – Vol. 95, No. 11. – P. 860–864.
223. Lu J., Ling Z., Chen W. et al. Effects of renal sympathetic denervation using saline-irrigated radiofrequency ablation catheter on the activity of the renin-angiotensin system and endothelin-1 // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2014. – Vol. 15, No. 4. – P. 532–539.
224. Linz D., Mahfoud, F. Schotten U. et al. Renal sympathetic denervation suppresses postapneic blood pressure rises and atrial fibrillation in a model for sleep apnea // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 60, No. 1. – P. 172–178.
225. Wang X., Zhao Q., Deng H. et al. Effects of renal sympathetic denervation on the atrial electrophysiology in dogs with pacing-induced heart failure // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* – 2014. – Vol. 37, No. 10. – P. 1357–1366.
226. Lewek J., Kaczmarek K., Pokushalov E. et al. Renal denervation--hypes and hopes // *Cardiovasc. Ther.* – 2015. – Vol. 33, No. 3. – P. 141–144.
227. Brandt M.C., Mahfoud F., Reda S. et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59, No. 10. – P. 901–909.
228. Schirmer S.H., Sayed M.M., Reil J.C. et al. Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation: effects beyond blood pressure and heart rate reduction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, No. 18. – P. 1916–1923.

-
229. Mahfoud F., Urban D., Teller D. et al. Effect of renal denervation on left ventricular mass and function in patients with resistant hypertension: data from a multi-centre cardiovascular magnetic resonance imaging trial // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, No. 33. – P. 2224–2231.
230. 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.
231. Mahfoud F., Cremers B., Janker J. et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 60. – P. 419–424.
232. Ott C., Mahfoud F., Schmid A. et al. Improvement of albuminuria after renal denervation // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 173, No. 2. – P. 311–315.
233. 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. Clin. Hypertens. (Greenwich).* – 2014. – Vol. 16, No. 8. – P. 599–605.
234. Beaudin A.E., Brugniaux J.V., Vöhringer M. et al. Cerebral and myocardial blood flow responses to hypercapnia and hypoxia in humans // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2011. – Vol. 301, No. 4. – P. H1678–H1686.
235. Olsen L.K., Kamper A.L., Svendsen J.H., Feldt-Rasmussen B. Renal denervation // *Eur. J. Intern. Med.* – 2015. – Vol. 26, No. 2. – P. 95–105.
236. Белкин А.А., Алашеев А.М., Инюшкин С.Н. Транскраниальная доплерография в интенсивной терапии: методическое руководство для врачей.– Петрозаводск: ИнтелТек, 2006. – 106 с.
237. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 5–10.
238. WHO Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. – 2009.
239. Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертензии в России // *Артериальная гипертензия.* – 2008. – Т. 2, № 2.
240. Чазова И.Е., Трубачева И.А., Жернакова Ю.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе Сибирского федерального округа // *Системные гипертензии.* – 2013. – Т. 4, № 10. – С. 30–37.

-
241. Calhoun D.A., Jones D., Textor S. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 51, No. 6. – P. 1403–1419.
242. Doroszko A., Janus A., Szahidewicz-Krupska E. et al. Resistant Hypertension // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2016. – Vol. 25, No. 1. – P. 173–183.
243. Egan B.M., Zhao Y., Axon R.N. et al. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the U. S. 1988–2008 // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124, No. 9. – P. 1046–1058.
244. Seravalle G., Dell'Oro R., Trevano F.Q. et al. Effects of renal denervation on asymmetric dimethylarginine and sympathetic nerve traffic in resistant hypertensive patients // *J. Hypertens.* – 2015. – No. 33. – Suppl. 1:e50.
245. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J. et al. Daugherty S.L. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – P. 1635–1642.
246. Gupta A.K., Nasothimiou E.G., Chang C.L. et al. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk // *J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 29, No. 10. – P. 2004–2013.
247. Pales J., Kamensky G., Payer J. Predictors of blood pressure control in patients with resistant hypertension // *Bratisl Lek Listy*. – 2016. – Vol. 117, No. 10. – P. 571–576.
248. Lloyd-Jones D.M., Evans J.C., Larson M.G. et al. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: Factors associated with lack of blood pressure control in the community // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 36. – P. 594–599.
249. Tsioufis C., Kordalis A., Flessas D. et al. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system // *Int. J. Hypertens.* – 2011. – No. 642416.
250. Manolis A.J., Poulimenos L.E., Kallistratos M.S. et al. Sympathetic overactivity in hypertension and cardiovascular disease // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 12, No. 1. – P. 4–15.
251. DiBona G.F., Sawin L.L., Jones S.Y. Differentiated sympathetic neural control of the kidney // *Am. J. Physiol.* – 1996 – Vol. 271(1Pt2) – P. R84–90. doi: 10.1152/ajpregu.1996.271.1.R84.
252. Guo G.B., Abboud F.M. Angiotensin II attenuates baroreflex control of heart rate and sympathetic activity // *Am. J. Physiol.* – 1984 – Vol. 246 – P. H80-89. doi: 10.1152/ajpheart.1984.246.1.H80.

-
253. Abboud F.M. Effects of sodium, angiotensin, and steroids on vascular reactivity in man // *Fed Proc.* – 1974 – Vol. 33 – P. 143-149.
254. Василец Л.М., Григориади Н.Е., Гордийчук Р.Н. и др. Прогностическая значимость факторов системного воспаления у больных с ишемической болезнью сердца // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2013. – Т. 1. – P. 50-52.
255. Esler M.D., Krum H., Sobotka P.A. et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. Symplicity HTN-2 Investigators // *Lancet.* – 2010 – Vol. 376, No. 9756. – P. 1903-1909. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9.
256. Личикаки В.А., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. и др.] Гипотензивная эффективность ренальной денервации и ее влияние на изменение степени выраженности гипертрофии левого желудочка // *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. – 2016. – № 2. – С. 15-18. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2016-31-2-15-18>.
257. Wiecek A. Catheter-based renal denervation and renal function: no evidence of harm but is there a hope of nephroprotection? // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2017. – Vol. 32, No. 9. – P. 1437-1439. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx227>.
258. Афанасьева Н.Л., Пекарский С.Е., Мордовин В.Ф. и др. Влияние транскатетерной денервации почечных артерий на уровень артериального давления и структурные изменения головного мозга у пациентов с резистентной артериальной гипертензией // *Артериальная Гипертензия*. – 2013. – Т. 3, № 19. – С. 73-79. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2013-19-3-256-262>.
259. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi R. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2015. – Vol. 16, No. 3. – P. 233–270. <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
260. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340, No. 2. – P. 115-126.
261. Kablak-Ziembicka A., Przewlocki T., Sokołowski A. et al. Carotid intima-media thickness, hs-CRP and TNF- α are independently associated with cardiovascular event risk in patients with atherosclerotic occlusive disease // *Atherosclerosis.* – 2011 – Vol. 214, No. 1. – P. 185-190. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.017.
262. Calhoun D.A. Refractory and Resistant Hypertension: Antihypertensive Treatment Failure versus Treatment Resistance // *Korean Circ. J.* – 2016. – Vol. 46, No. 5. – P. 593–600.

-
263. Roberie D.R., Elliott W.J. Review What is the prevalence of resistant hypertension in the United States? // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2012. – Vol. 27, No. 4. – P. 386–391.
264. Liu L., Dow J., Simon B. et al. Multiple Antihypertensive medication use, resistant hypertension and outcomes in the united states: findings from nhanes 1988 to 2012 // *J. Hypertens.* – 2016. – Sep. 34, Suppl. 1. – ISH 2016 Abstract Book:e62.
265. Dechend R. ISH-ESH-3 resistant hypertension - a growing challenge // *J. Hypertens.* – 2016. – Sep. 34, Suppl. 1. – ISH 2016 Abstract Book:e193.
266. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387, No. 10022. – P. 957–967.
267. Dart A.M. Pulse pressure—a review of mechanisms and clinical relevance // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 975–984.
268. Zieman S.J., Melenovsky V., Kass D.A. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2005. – Vol. 25. – P. 932–943.
269. Fengler K., Rommel K.P., Okon T. et al. Renal sympathetic denervation in therapy resistant hypertension - pathophysiological aspects and predictors for treatment success // *World J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 8, No. 8. – P. 436–446.
270. Persu A., Azizi M., Jin Y. et al. Hyperresponders vs. nonresponder patients after renal denervation: do they differ? European Network Coordinating research on Renal Denervation (ENCOREd) consortium // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32, No. 12. – P. 2422–2427.
271. Joyner M.J., Charkoudian N., Wallin B.G. Sympathetic nervous system and blood pressure in humans: individualized patterns of regulation and their implications // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 56, No. 1. – P. 10–16.
272. Narkiewicz K., Phillips B.G., Kato M. et al. Gender-selective interaction between aging, blood pressure, and sympathetic nerve activity // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 45. – P. 522–525.
273. Gilligan D.M., Badar D.M., Panza J.A. et al. Acute vascular effects of estrogen in postmenopausal women // *Circulation.* – 1994. – Vol. 90. – P. 786–791.
274. Tsioufis C.P., Papademetriou V., Dimitriadis K.S. et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: Twenty-four month results of the EnlighTn I first-in-human study using a multi-electrode ablation system // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 201. – P. 345–350.

-
275. Rossi G.P., Belfiore A., Bernini G. et al. Body mass index predicts plasma aldosterone concentrations in overweight-obese primary hypertensive patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. 2566–2571.
276. Симоненко В.Б. Горюцкий В.Н., Дулин П.А. Роль инсулинорезистентности в патогенезе артериальной гипертензии // *Клиническая медицина.* – 2014. – Т. 92, № 9. – С. 27-33.
277. Rohla M., Nahler A., Lambert T. et al. Predictors of response to renal denervation for resistant arterial hypertension: a single center experience // *J. Hypertens.* – 2016. – Vol. 34, No. 1. – P. 123–129.
278. Sharp T.E., Polhemus, D.J. Li Z. et al. 3rd Renal Denervation Prevents Heart Failure Progression Via Inhibition of the Renin-Angiotensin System // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 72, No. 21. – P. 2609-2621. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2186.
279. Wang L., Lu C.Z., Zhang X. et al. The effect of catheter based renal synthetic denervation on renin-angiotensin-aldosterone system in patients with resistant hypertension // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* –2013. – Vol. 41, No. 1 – P. 3-7.
280. Ahmed H., Neuzil P., Skoda J. Renal sympathetic denervation using an irrigated radiofrequency ablation catheter for the management of drug-resistant hypertension // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2012. – Vol. 5, No. 7 – P. 758-765. doi: 10.1016/j.jcin.2012.01.027.
281. Ewen S., Cremers B., Meyer M.R. et al. Blood pressure changes after catheter-based renal denervation are related to reductions in total peripheral resistance // *J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 33, No. 12. – P. 2519–2525. doi: 10.1097/HJH.0000000000000752.
282. Ezzahti M., Moelker A., Friesema E.C. et al. Blood pressure and neurohormonal responses to renal nerve ablation in treatment-resistant hypertension // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32, No. 1. – P. 135–141. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283658ef7.
283. Барсуков А.В., Глуховской Д.В., Таланцева М.С. и др. Гипертрофия левого желудочка и ренин-ангиотензин-альдостероновая система: в фокусе блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов // *Системные гипертензии.* – 2013. – № 01. – С. 88-96.
284. Viridis A., Dell'Agnello U., Taddei S. Impact of inflammation on vascular disease in hypertension // *Maturitas.* – 2014. – Vol. 78, No. 3. – P. 179-183. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.012.
285. Yu X., Yang, Z., Yu M. Correlation of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 with hypertensive renal damage // *Ren. Fail.* – 2010. – Vol. 32, No. 4. – P. 475-479. doi: 10.3109/08860221003664280/.

-
286. Fon Tacer K., Kuzman D., Seliskar M. et al. TNF-alpha interferes with lipid homeostasis and activates acute and proatherogenic processes // *Physiol. Genomics.* – 2007. – Vol. 31, No. 2. – P. 216-227.
287. Tajfard M., Tavakoly Sany S.B., Avan A. et al. Relationship between serum high sensitivity C-reactive protein with angiographic severity of coronary artery disease and traditional cardiovascular risk factors // *J. Cell Physiol.* – 2019 – Vol. 234, No. 7. – P. 10289-10299. doi: 10.1002/jcp.27945.
288. Tan Z., Li L., Ma Y. et al. Clinical Significance of Cys-C and hs-CRP in Coronary Heart Disease Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention // *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* – 2019. – Vol. 34, No. 1. – P. 17-21. DOI: 10.21470/1678-9741-2018-0171.
289. Lopes H.F. Inflammatories markers and arterial hypertension // *Rev. Bras. Hipertens.* – 2005. – Vol. 12. – P. 112–113.
290. Yao W., Wang N., Qian J. at al. Renal sympathetic denervation improves myocardial apoptosis in rats with isoproterenol-induced heart failure by downregulation of tumor necrosis factor- α and nuclear factor- κ B // *BExp. Ther. Med.* – 2017 – Vol. 14, No. 5. – P. 4104-4110. doi: 10.3892/etm.2017.5066.
291. Liu Q., Zhang Q., Wang K. at al. Renal Denervation Findings on Cardiac and Renal Fibrosis in Rats with Isoproterenol Induced Cardiomyopathy // *Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 5 – P. 18582. doi: 10.1038/srep18582.
292. 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. – Т. 5, № 14. – С. 82-90. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2015-5-82-90>.
293. Kotchen T.A. Kasper D., Fauci A., Hauser S., Longo D., Jameson J., Loscalzo J. Hypertensive vascular diseases // *New York: McGraw-Hill.* – 2015. – Vol. 19, No. 2. – P. 1611–1626.
294. Völz S., Svedlund S., Andersson B. at al. Coronary flow reserve in patients with resistant hypertension // *Clin. Res. Cardiol.* – 2017. – Vol. 106, No. 2. – P. 151-157. doi: 10.1007/s00392-016-1043-4.
295. Gonçalves I., Edsfeldt A., Colhoun H.M. at al. SUMMIT consortium. Association between renin and atherosclerotic burden in subjects with and without type 2 diabetes // *BMC Cardiovasc. Disord.* –2016. – Vol. 16, No. 1. – P. 171. doi: 10.1186/s12872-016-0346-8.

-
296. Zhu M., Lin J., Wang C. et al. The relationship among angiotensinogen genes polymorphisms and hs-CRP and coronary artery disease // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2019 – P. e22881. doi: 10.1002/jcla.22881.
297. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* –1999. – Vol. 340, No. 2. – P. 115-126.
298. Barcelos A.L.V., de Oliveira E.A., Haute G.V. et al. Association of IL-10 to coronary disease severity in patients with metabolic syndrome // *Clin. Chim. Acta.* – 2019. – Vol. 495. – P. 394-398. doi: 10.1016/j.cca.2019.05.006.
299. Hong M.N., Li X.D., Chen D.R. et al. Renal denervation attenuates aldosterone expression and associated cardiovascularpathophysiology in angiotensin II-induced hypertension // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7, No. 42. – P. 67828-67840. doi: 10.18632/oncotarget.12182.
300. Yamakawa K., Matsunaga M., Isowa T. et al. Transient responses of inflammatory cytokines in acute stress // *Biol. Psychol.* – 2009. – Vol. 82, No. 1. – P. 25–32.
301. Safar M.E., Bernard M.D., Levy I. et al. Current Perspectives on Arterial Stiffness and Pulse Pressure in Hypertension and Cardiovascular Dise // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 2864–2869.
302. Yasmin, McEniery C.M., Wallace S. et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25, No. 2. – P. 372.
303. Intengan H.D., Schiffrin E.L. Structure and Mechanical Properties of Resistance Arteries in Hypertension. Role of Adhesion Molecules and Extracellular Matrix Determinants // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 36, No. 3. – P. 312–318.
304. Fontana V., Silva P.S., Gerlach R.F. et al. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension // *Clin. Chim. Acta.* – 2012. – Vol. 413, No. 7–8. – P. 656–662.
305. Onal I.K., Altun B., Onal E.D. et al. Serum levels of MMP-9 and TIMP-1 in primary hypertension and effect of antihypertensive treatment // *Eur. J. Internal. Medicine.* – 2009. – Vol. 20, No. 4. – P. 369–372.
306. Zervoudaki A., Economou E., Stefanadis C. et al. Plasma levels of active extracellular matrix metalloproteinases 2 and 9 in patients with essential hypertension before and after antihypertensive treatment // *J. of Human Hypertens.* – 2003. – Vol. 17. – P. 119–124.
307. Zheng X.X., Li X.Y., Lyu Y.N. et al. Possible mechanism by which renal sympathetic denervation improves left ventricular remodelling after myocardial infarction // *Exp. Physiol.* – 2016. – Vol. 101, No. 2. – P. 260–271.

-
308. Ritter A.M., de Faria A.P., Barbaro N. et al. Crosstalk between obesity and MMP-9 in cardiac remodelling -a cross-sectional study in apparent treatment-resistant hypertension // *Blood Press.* – 2016. – Nov. 8. – P. 1–8. [Epub ahead of print].
309. Dörr O., Liebetrau C., Möllmann H. et al. Beneficial effects of renal sympathetic denervation on cardiovascular inflammation and remodeling in essential hypertension // *Clin. Res. Cardiol.* – 2015. – Vol. 104, No. 2. – P. 175–184.
310. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34, No. 28. – P. 2159-2219.
311. Irvin M., Booth J., Shimbo D. et al. Apparent treatment resistant hypertension and risk for stroke, coronary heart disease and all-cause mortality // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2014. – Vol. 8, No. 6. – P. 405–413.
312. Esler M., Lambert E., Schlaich M. Point: Chronic activation of the sympathetic nervous system is the dominant contributor to systemic hypertension // *J. of Applied Physiology.* –2010. – Vol. 109. – P. 1996- 1998.
313. DiBona G.F., Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation // *Am. J. Physiol. Regul Integr. Comp. Physiol.* – 2010. – Vol. 298, No. 2. – P. R245- 253
314. Rippey M.K., Zarins D., Barman N.C. et al. Catheter-based renal sympathetic denervation: chronic preclinical evidence for renal artery safety // *Clin. Res. Cardiol.* – 2011. – Vol. 100, No. 12. – P. 1095- 1101.
315. Steigerwald K., Titova A., Malle C. et al. Morphological assessment of renal arteries after radiofrequency catheter-based sympathetic denervation in a porcine model // *J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 30 – P. 2230- 2239.
316. Investigators Symplicity HTN-1. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension // *Hypertension.* - 2011. - Vol. 57. - P. 911–917
317. Bakris G.L., Townsend R.R., Liu M. et al. Impact of Renal Denervation on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure: Results From SYMPPLICITY HTN-3 // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64. – P. 1071-1078.
318. Bhatt D.L., Kandzari D.E., O'Neill W.W. et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370. – P. 1393- 1401.

-
319. Mahfoud F., Ukena C., Schmieder R.E. et al. Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128. – P. 132–140.
320. Sakakura K., Ladich E., Cheng Q. et al. Anatomic assessment of sympathetic periarterial renal nerves in man // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64. – P. 635- 643.
321. Dörr O., Liebetrau C., Mollmann H. et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 and endothelial adhesion molecules (intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1) as predictive markers for blood pressure reduction after renal sympathetic denervation // *Hypertension*. – 2014. – Vol. 63. – P. 984-990.
322. 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, No. 4. – P. 219-227.
323. Fischell T.A., Fischell D.R., Ghazarossian V. et al. Method for selection and treatment of hypertensive patients with renal denervation // *Pub. No.* – 2016. – US 2016|0045257, *Pub.Date* Feb.18, 2016.
324. Способ отбора пациентов с медикаментозно резистентной АГ для выполнения процедуры симпатической денервации почечных артерий [Текст]; пат. 2563449 Рос. Федерация: МПКА61В/ 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 "Научно-исследовательский институт кардиологии". - 2014151548/14; заявл. 18.12.2014, опубл. 20.09.2016, Бюл. № 26. – 8 с.
325. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe* // *Lancet*. – 1999. – Vol. 354. – P. 617–621.
326. The DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. - P. 688–696.
327. Ning F., Tuomilehto J., Pyorala K. et al. Cardiovascular disease mortality in Europeans in relation to fasting and 2-h plasma glucose levels within a normoglycemic range // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33. - P. 2211–2216.
328. International Diabetes Federation 2011. *Global Burden: Prevalence and Projections, 2011 and 2030*. Available from <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance>.

-
329. Ali M.K., Bullard K.M., Saaddine J.B., Cowie C.C., Imperatore G., Gregg E.W. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010 // *N. Engl. J. Med.* – 2013. - Vol. 68. – P. 1613–1624.
330. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2545–2559.
331. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2560–2572.
332. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 129–139.
333. Hemmingsen B., Lund S.S., Gluud C. et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials // *BMJ.* – 2011. – Vol. 343. – P. d6898.
334. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. on behalf of EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373. – P. 2117-2128.
335. DAPA HF: Dapagliflozin Offers New HF Therapy, Even Sans Diabetes -Medscape - Sep 01, 2019 (<https://www.medscape.com/viewarticle/917558>)
336. Ahmed H. M., Khraishah H., Cho L. Cardioprotective anti-hyperglycaemic medications: a review of clinical trials // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39. – P. 2368–2375. doi:10.1093/eurheartj/ehx6681.
337. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur. Heart J.* – 2019. – Vol. 00. – P. 1-69. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
338. Fischer M.A., Stedman M.R., Lii J., Vogeli C., Shrank W.H., Brookhart M.A., Weissman J.S. Primary Medication Non-Adherence: Analysis of 195,930 Electronic Prescriptions // *J. of General Internal Medicine.* – 2010. – Vol. 25, No. 4. – P. 284-90. doi:10.1007/s11606-010-1253-9.
339. Ebbstein M., Sowers J.R. Diabetes mellitus and hypertension // *Hypertension.* – 1992. – Vol. 19. – P. 403-418.
340. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D. The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular

mortality for men screened in The Multiple Risk Intervention Trial // *Diabetes Care*. – 1993. – Vol. 16. – P. 4434-4440.

341. Weycker D., Nichols G.A., O'Keeffe-Rosetti M., Edelsberg J., Vincze G., Khan Z.M., Oster G. Excess risk of diabetes in persons with hypertension // *J. Diabetes Its Complications*. – 2009. – Vol. 23. – P. 330–336.

342. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J. Tavel H.M. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – P. 1635-1642.

343. Vega J., Bisognano J.D. The prevalence, incidence, prognosis, and associated conditions of resistant hypertension // *Semin Nephrol*. – 2014. – Vol. 34. – P. 247-256.

344. Gijoń-Conde T., Graciani A., Banegas J.R. Resistant hypertension: demography and clinical characteristics in 6292 patients in a primary health care setting // *Rev. Esp. Cardiol*. – 2014. – Vol. 67, No. 4. – P. 270–276.

345. Shahrivari M., Kurklinsky A.K., Moussa I.D., Haley W.E. Association of risk factors with resistant hypertension determined by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring // *J. Am. Society Hypertension*. – 2014. – Vol. 8, No. 4S. – P. e45–e64.

346. Oliva R.V., Bakris G.L. Sympathetic activation in resistant hypertension: theory and therapy // *Semin. Nephrology*. – 2014. – Vol. 34. – No. 5, September. – P. 550–559.

347. Mancia G., Bousquet P., Elghozi J.L., Esler M., Grassi G., Julius S., Reid J., Van Zwieten P.A. The sympathetic nervous system and the metabolit syndrome // *J. Hypertens*. – 2007. – Vol. 25. – P. 909-920.

348. Rafiq K., Fujisawa Y., Sherajee S. J., Rahman A., Sufiun A., Kobori H., Koepsell H., Mogi M., Horiuchi M., Nishiyama A. Role of the renal sympathetic nerve in renal glucose metabolism during the development of type 2 diabetes in rats // *Diabetologia*. – 2015. – Vol. 58. – P. 2885–2898. doi: 10.1007/s00125-015-3771-9.

349. Selvaraj J., Sathish S., Mayilvanan C., Balasubramanian K. Excess aldosterone-induced changes in insulin signaling molecules and glucose oxidation in gastrocnemius muscle of adult male rat // *Mol. Cell. Biochem*. – 2013. – Vol. 372. – P. 113–126. doi: 10.1007/s11010-012-1452-2.

350. Yakubu-Madus F.E., Johnson W.T., Zimmerman K.M. et al. Metabolic and hemodynamic effects of moxonidine in the Zucker diabetic fatty rat model of type 2 diabetes // *Diabetes*. – 1999. – Vol. 48 – P. 1093–1100.

351. Матчин Ю.Г., Григин В.А., Данилов Н.М., Щелкова Г.В., Чазова И.Е. Радиочастотная денервация почечных артерий в лечении рефрактерной артериальной

гипертонии – результаты годовичного наблюдения // *Новости кардиологии.* – 2013. – № 3. – С. 12-18.

352. Krum H., Schlaich M., Whitbourn R. et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373 – P. 1275–1281.

353. Krum H., Sobotka P., Mahfoud F. et al. Device-based antihypertensive therapy: therapeutic modulation of the autonomic nervous system // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123. – P. 209–215.

354. Azizi M., Sapoval M., Gosse P., Monge M., Bobrie G., Delsart P., Midulla M., Mounier-Vehier C., Courand P.Y., Lantelme P., Denolle T., Dourmap-Collas C., Trillaud H., Pereira H., Plouin P.F., Chatellier G. The Renal Denervation for Hypertension (DENER HTN) investigators. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENER HTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial // *Lancet.* – 2015. – Vol. 385. – P. 1957–1965. .

355. Townsend R.R., Mahfoud F., Kandzari D.E., Kario K., Pocock S., Weber M.A., Ewen S., Tsioufis K., Tousoulis D., Sharp A.S.P., Watkinson A.F., Schmieder R.E., Schmid A., Choi J.W., East C., Walton A., Hopper I., Cohen D.L., Wilensky R., Lee D.P., Ma A., Devireddy C.M., Lea J.P., Lurz P.C., Fengler K., Davies J., Chapman N., Cohen S.A., DeBruin V., Fahy M., Jones D.E., Rothman M., Böhm M. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial // *Lancet.* – 2017. – Vol. 390. – P. 2160–2170. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32281-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32281-X).

356. Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Ситкова Е.С. и др. Использование современных медицинских технологий для диагностики и лечения больных артериальной гипертонией // *Сибирский медицинский журнал (Томск).* – 2015. – Т. 30, № 2. – С. 29-35.

357. Гапон Л.И., Микова Е.В., Савельева Н.Ю., Колунин Г.В., Жержова А.Ю. Клиническая эффективность симпатической денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертонией в рамках годового проспективного наблюдения // *Системные гипертензии.* – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 41-44.

358. Mahfoud F., Schlaich M., Kindermann I., Ukena C., Cremers B., Brandt M.C., Hoppe U.C., Vonend O., Rump L.C., Sobotka P.A., Krum H., Esler M., Böhm M. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123. – P. 1940–1946.

-
359. Pan T., Guo J.H., Teng G.J. Renal Denervation: A Potential Novel Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus? // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94 No. 44. – P. e1932.
360. Witkowski A., Prejbisz A., Florczak E., Kadziela J., Sliwin´ski, P., Bielen´ P., Michałowska I., Kabat M., Warchoł E., Januszewicz M., Narkiewicz K., Somers V.K., Sobotka P.A., Januszewicz A. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 58. – P. 559–565.
361. Iyer M. S., Bergman R.N., Korman J.E. Woolcott O.O., Kabir M., Victor R.G., Clegg D.J., Kolka C. Renal denervation reverses hepatic insulin resistance induced by high-fat diet // *Diabetes*. – 2016. – Vol. 65, No. 11. – P. 3453-3463. <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/65/11/3453.long> - aff-1.
362. Bischoff S.J., Schmidt M., Lehmann T., Schwab M., Matziolis G., Saemann A., Schiffne R. Renal glucose release during hypoglycemia is partly controlled by sympathetic nerves – a study in pigs with unilateral surgically denervated kidneys // *Physiol. Rep.* – 2015. – Vol. 3, No. 11. – P. e12603. doi: 10.14814/phy2.12603.
363. Kampmann U., Mathiassen O.N., Christensen K.L., Buus N.H., Bjerre M., Vase H., Møller N., Kaltoft A., Poulsen P.L. Effects of renal denervation on insulin sensitivity and inflammatory markers in nondiabetic patients with treatment-resistant hypertension // *J. of Diabetes Research*. – 2017. – Article ID 6915310. <https://doi.org/10.1155/2017/6915310>.
364. Мусаев А.А., Арипов М.А., Алимбаев С.А., Жусупова Г.К. Влияние денервации почечных артерий на инсулинорезистентность у пациентов с резистентной артериальной гипертензией // *Clin. Med. Kaz.* – 2015. – Vol. 4, No. 38. – P. 25-29.
365. Matous D., Jiravsky O., Nykl I., Branny Marian. Effect of renal denervation on glucose metabolism after a 12 month follow-up // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* – 2015. – Vol. 159, No. 2. – P. 246-250.
366. Mirowska A., Gjessing P., Solbu M., Fuskevåg O., Jenssen T., Steigen T. Successful renal denervation for resistant hypertension fails to improve insulin resistance as assessed by hyperinsulinemic euglycemic step-clamp and glucose tracer infusion // *J. Hypertens.* – 2016. – Vol. 34, Suppl. 2. – P. e170.
367. Zhang Z.-H., Wei S.-G., Francis J., Felder R.B. Cardiovascular and renal sympathetic activation by blood-borne TNF- α in rat: the role of central prostaglandins // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2003. – Vol. 284. - P. R916–R927.
368. Smith M.M., Minson C.T. Obesity and adipokines: effects on sympathetic overactivity. // *Physiol.* – 2012. – Vol. 590, No. 8. – P. 1787–1801. doi: 10.1113/jphysiol.2011.221036.

-
369. Norlander A.E., Madhur M.S., Harrison D.G. The immunology of hypertension // *J. Exp. Med.* – 2018. – Vol. 215, No. 1. – P. 21-33. <https://doi.org/10.1084/jem.20171773>.
370. Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Висцеральное ожирение как фактор риска артериальной гипертензии // *Российский кардиологический журнал.* – 2019. – Т. 24, № 4. – С. 7–12. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-7-12>.
371. Sriramula S., Haque M., Majid D.S.A., Francis J. Involvement of tumor necrosis factor- α in angiotensin II-mediated effects on salt appetite, hypertension, and cardiac hypertrophy // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 51. – P. 1345-1351.
372. Moller D.E. Potential role of TNF- α in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 11, No. 6. – P. 212–217.
373. Olson N.C., Callas P.W., Tracy R.P. Circulating Levels of TNF- α are associated with impaired glucose tolerance, increased insulin resistance, and ethnicity: the insulin resistance atherosclerosis study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97, No. 3. – P. 1032–1040.
374. Perin P.C., Maule S., Quadri R. Sympathetic nervous system, diabetes, and hypertension // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2001. – Vol. 23, No. 1-2. – P. 45-55.
375. Faria A.P., Modolo R., Fontana V., Moreno H. Adipokines: novel players in resistant hypertension // *The J. of Clinical Hypertens.* – 2014. – Vol. 16, No. 10. – P. 754-759.
376. Виктор Шварц. Адипокины и инсулинрезистентность // Виктор Шварц в медицинской науке [электронный ресурс]. – 2016. – URL: <http://viktor-schwarz.j-cell.de/publications-since/3-adipokines-and-insulin-resistance.html>
377. Стаценко М.Е., Дервянченко М.В. Состояние магистральных артерий, сосудистый возраст у больных артериальной гипертензией и ожирением: роль лептина и адипонектина // *Российский кардиологический журнал.* – 2019. – Т. 24, № 1. – С. 7–11 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-7-11>.
378. Кологривова И.В., Суслова Т.Е., Кошельская О.А., Винницкая И.В., Трубачева О.А. Система матриксных металлопротеиназ и секреция цитокинов при сахарном диабете 2-го типа и нарушении толерантности к углеводам, ассоциированных с артериальной гипертензией. // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2013. – № 11. – С. 578–581.
379. Huggett R.J., Scott E.M., Gilbey S.G., Stoker J.B., Mackintosh A.F., Mary D.A.S.G. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 3097–3101.

-
380. Rajkovic N., Zamaklar M., Lalic K. Relationship between obesity, adipocytokines and inflammatory markers in type 2 diabetes: relevance for cardiovascular risk prevention. // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2014. – Vol. 1. – P. 4049-4065. doi: 10.3390/ijerph110404049.
381. Carey R.M., Calhoun D.A, Bakris G.L., Brook R.D., Daugherty S.L, Dennison-Himmelfarb C.R. et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management a scientific statement from the American heart association // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 72. – P. e53-e90. doi: 10.1161/HYP.0000000000000084.
382. Schlaich M., Hering D., Marusic P., Walton A, Lambert E., Krum H. et al. Renal denervation alters adipokine levels in patients with resistant hypertension // *J. Hypertens*. – 2016. – Vol. 34, No. 1. – P. e251. OS 28-02. DOI: 10.1097/01.hjh.0000500568.87295.db.
383. Eikelis N., Hering D., Marusic P., Duval J., Hammond L.J., Walton A.S. 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. doi: 10.3389/fphys.2017.00369.
384. Lang D., Nahler A., Lambert T., Grund M., Kammler J., Kellermair J. et al. Anti-inflammatory effects and prediction of blood pressure response by baseline inflammatory state in catheter-based renal denervation // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. – 2016. – Vol. 18. – P. 1173–1179. DOI: 10.1111/jch.12844.
385. Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Белокопытова Н.В., Лукьянёнок П.И., Сулова Т.Е. Возможности бета-блокаторов в коррекции цереброваскулярной патологии у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа // *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. – 2009. – Т. 24, № 4-1. – С. 38-44.
386. Korim W.S., Elsaafien K., Basser J. R., Setiadi A., May C.N., Yao S.T. In renovascular hypertension, TNF- α type-1 receptors in the area postrema mediate increases in cardiac and renal sympathetic nerve activity and blood pressure // *Cardiovascular Research*. – 2019. – Vol. 115, No. 6. – P. 1092–1101. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy268>.
387. Szelényi J., Kiss J.P., Vizi E.S. Differential involvement of sympathetic nervous system and immune system in the modulation of TNF- α production by α 2- and β -adrenoceptors in mice // *J. Neuroimmunology*. – 2000. – Vol. 103, No. 1. – P. 34–40.
388. Jiang W., Tan L., Guo Y., Li X., Tang X., Yang K. Effect of renal denervation procedure on left ventricular hypertrophy of hypertensive rats and its mechanisms // *Acta Cir. Bras*. – 2012. – Vol. 27, No. 11. – P. 815-820.
389. Sabbatini A. R., Faria A. P, Barbaro N. R., Gordo W. M., Modolo R.G.P., Pinho C., Fontana V., Moreno H. Deregulation of adipokines related to target organ damage on resistant

hypertension // *J. of Human Hypertens.* – 2014. – Vol. 28. – P. 388–392.
doi:10.1038/jhh.2013.118.

390. The GBD 2013 Obesity Collaboration. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet.* – 2014. – Vol. 384, No. 30. – P. 766–781.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8).

391. Beltowski J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension // *J. of Hypertens.* – 2006. – Vol. 24, No. 5. – P. 789–801. doi: 10.1097/01.hjh.0000222743.06584.66.

392. Villarreal D., Reams G., Freeman R.H. Effects of renal denervation on the sodium excretory actions of leptin in hypertensive rats // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 58. – P. 989–994.

393. Moraes C.de H., Figueiredo V.N., Faria A.P.C., Barbaro N.R., Sabbatini A.R., Quinaglia T. et al. High-circulating leptin levels are associated with increased blood pressure in uncontrolled resistant hypertension // *J. of Human Hypertens.* – 2013. – Vol. 7. – P. 225–230.
doi: 10.1038/jhh.2012.29.

394. Pekarskiy S., Baev A., Mordovin V., Sitkova E., Semke G., Ripp T. et al. Failure of renal denervation in SYMPPLICITY HTN-3 is a predictable result of anatomically inadequate operative technique and not the true limitations of the technology // *J of Hypertens.* – 2015. – Vol. 33, No. 1. – P. e108. doi: 10.1097/01.hjh.0000467641.39623.fb.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Список опубликованных работ

1. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рябова Т.Р., Злобина М.В., Семке Г.В., Фальковская А.Ю., Ситкова Е.С., Личикаки В.А., Крылов А.Л. «Кардиопротективные возможности денервации почек при лечении резистентной гипертонии, поиск предикторов эффективности» // Артериальная гипертензия. ☐ 2014. ☐ Т. 20, № 6. ☐ С. 128-133.
2. Ripp T.M., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ryabova T.R., Zlobina M.V., Baev A.E., Anfinogenova Y., Popov S.V. Predictors of Renal Denervation Efficacy in the Treatment of Resistant Hypertension. // Curr. Hypertens. Rep. – 2015. – Vol. 17, No. 12. P. 90. doi: 10.1007/s11906-015-0603-8.
3. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Баев А.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Кравченко Е.С., Зюбанова И.В. Динамика состояния углеводного обмена после ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа // Бюллетень сибирской медицины. ☐– 2015. – №5. – С. 83-90.
4. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Зюбанова И.В., Суслова Т.Е. Влияние терапии верапамилом и её комбинации с диуретиками на профиль артериального давления и состояние липидного обмена у больных артериальной гипертензией // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2015. – №3. – С. 45-49.
5. Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Пекарский С.Е. Изменения показателей суточного мониторинга артериального давления под влиянием ренальной денервации в течение 12-месячного наблюдения. // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2015. – №3. – С. 44-48.
6. Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Ситкова Е.С., Личикаки В.А., Трисс С.В. Использование современных медицинских технологий для диагностики и лечения больных артериальной гипертонией // Сибирский медицинский журнал (Томск). ☐ 2015. ☐ Т. 30, № 2 ☐ С. 29-35.
7. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Баев А.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Личикаки В.А., Карпов Р.С. Антигипертензивные и плейотропные эффекты ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Клиническая фармакология и терапия. – 2015 –Т. 24, № 3. – С. 47-53.

-
8. Реброва Н.В., Анисимова Е.А., Саркисова О.Л., Мордовин В.Ф., Карпов Р.С., Рипп Т.М., Трифонова Т.М., Богомолова И.И. Реактивность сосудов головного мозга у больных ревматоидным артритом с артериальной гипертонией и без нее // Тер. архив. – 2015. – Т. 87, № 4. – С. 24-29.
 9. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Рипп Е.Г., Реброва Н.В., Семке Г.В., Пекарский С.Е., Фальковская А.Ю., Ситкова Е.С., Личикаки В.А., Зюбанова И.В. Комплексная оценка параметров цереброваскулярной реактивности // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2016. – Т. 31, № 1. – С. 12-17.
 10. Рипп Т.М., Реброва Т.Ю., Мордовин В.Ф., Афанасьев С.А., Пекарский С.Е., Семке Г.В., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А., Цымбалюк Е.В. Критерии отбора больных с резистентной артериальной гипертонией для симпатической денервации почек // Тер. архив. – 2016. – Т. 88, № 8. – С. 14-18.
 11. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Рипп Е.Г., Реброва Н.В., Пекарский С.Е., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Зюбанова И.В. Изменения ауторегуляции артерий в зависимости от уровня и суточного ритма артериального давления // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2016. – Т. 31, № 4. – С. 21-25.
 12. Реброва Т.Ю., Рипп Т.М., Афанасьев С.А., Мордовин В.Ф., Муслимова Э.Ф. Возможность оценки эффективности симпатической денервации почечных артерий при резистентной артериальной гипертонии в ранние сроки после проведения радиочастотной абляции // Тер. архив. – 2016. – Т. 88, № 8. – С. 10-13.
 13. Анисимова Е.А., Реброва Н.В., Мордовин В.Ф., Карпов Р.С., Богомолова И.И., Саркисова О.Л. Влияние амлодипина на показатели суточного мониторирования АД и сосудистую жесткость у больных артериальной гипертонией в сочетании с ревматоидным артритом. // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – Т. 25, № 3. – С. 42-45.
 14. Личикаки В.А., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Баев А.Е., Рябова Т.Р., Семке Г.В., Зюбанова И.В. Гипотензивная эффективность ренальной денервации и ее влияние на изменение степени выраженности гипертрофии левого желудочка // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2016. – Т. 31, № 2. – С. 15-18.
 15. Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Личикаки В.А., Гусакова А.М., Баев А.Е. Динамика биохимических показателей сосудистого фиброза под влиянием ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2016. – Т. 31, № 2. – С. 18-22.

-
16. Мочула О.В., Попов С.В., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Шелковникова Т.А., Зюбанова И.В., Лукьяненко П.И., Усов В.Ю. Магнитно-резонансная томография сердца с парамагнитным контрастным усилением в оценке механизмов формирования наджелудочковых аритмий у пациентов с резистентной артериальной гипертонией // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2016. – Т. 31, № 4. – С. 35-41.
 17. Bhatt D.L., Steg P.G., Brinton E.A., Jacobson T.A., Miller M., Tardif J.C., Ketchum S.B., Doyle R.T. Jr, Murphy S.A., Soni P.N., Braeckman R.A., Juliano R.A., Ballantyne C.M. REDUCE-IT Investigators. Rationale and design of REDUCE-IT. Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial // Clin. Cardiol. – 2017. – Vol. 40, No. 3. – P. 138-148. doi: 10.1002/clc.22692.
 18. Pekarskiy S.E., Baev A.E., Mordovin V.F., Semke G.V., Ripp T.M., Falkovskaya A.U., Lichikaki V.A., Sitkova E.S., Zubanova I.V., Popov S.V. Denervation of the distal renal arterial branches vs. conventional main renal artery treatment: a randomized controlled trial for treatment of resistant hypertension // J. of Hypertens. – 2017. – Vol. 35, No. 2. –P. 369-375.
 19. Рюмшина Н.И., Лукьяненко П.И., Мордовин В.Ф., Усов В.Ю. Использование антропометрической оценки почек и надпочечников методами МР-томографии для прогнозирования эффективности ренальной симпатической денервации почечных артерий у пациентов с медикаментозно резистентной артериальной гипертонией // Медицинская визуализация. – 2017. – Т. 21, № 4. – С. 58-64.
 20. Саркисова О.Л., Реброва Н.В., Богомолова И.И., Анисимова Е.А., Карпов Р.С., Мордовин В.Ф., Хрулева Т.Г. Влияние лизиноприла на показатели суточного мониторирования артериального давления и сосудистую жесткость у больных артериальной гипертонией в сочетании с ревматоидным артритом // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 5. – С. 661-666.
 21. Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф. Изменение концентраций ренина и альдостерона в зависимости от динамики артериального давления в отдаленные сроки после ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2017. – Т. 32, № 1.– С. 19-23.
 22. Лукьянёнок П.И., Мордовин В.Ф., Шелковникова Т.А., Рюмшина Н.И., Гудков В.А., Завьялова М.В., Усов В.Ю. Использование магнитно-резонансной томографии при обследовании надпочечников у здоровых и больных артериальной гипертонией - от нормы к патологии // Терапевт. – 2017. – № 1. – С. 26-35.
 23. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф. Ренальная денервация, взгляд кардиолога // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 31-38.

-
24. Саркисова О.Л., Реброва Н.В., Рипп Т.М., Богомолова И.И., Анисимова Е.А., Мордовин В.Ф., Карпов Р.С. Влияние терапии лизиноприлом на суточный профиль артериального давления и цереброваскулярную реактивность у больных артериальной гипертонией в сочетании с ревматоидным артритом // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2017. – Т. 32, № 1. – С. 23-28.
25. Рюмшина Н.И., Пекарский С.Е., Лукьяненко П.И., Вусик Е.А., Мордовин В.Ф., Усов В.Ю. Оценка влияния почечных кист на степень снижения артериального давления после проведения ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертонией. двухгодичный контроль // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2017. – Т. 32, № 3. – С. 50-55.
26. Ситкова Е.С., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Рябова Т.Р., Мочула О.В., Усов В.Ю. Вариабельность артериального давления как фактор лучшей кардиопротективной эффективности ренальной денервации // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2018. – Т. 33, № 2. – С. 9-15.
27. Усов В.Ю., Плотников М.П., Дель О.А., Мордовин В.Ф., Беличенко О.И., Замощина Т.А. МР-томография аортальной стенки с парамагнитным контрастным усилением в оценке эффективности длительного применения мексидола при атеросклерозе аорты // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – Т. 25, № 1. – С. 125-132.
28. Личикаки В.А., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Баев А.Е., Зюбанова И.В. Сохранение антигипертензивной эффективности ренальной денервации при трехлетнем наблюдении // Матер. Всерос. научно-образовательного форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал». – Томск, (апрель 2018 г.). – С. 73-77.
29. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Ситкова Е.С., Зюбанова И.В., Гусакова А.М., Баев А.Е., Манукян М.А. Влияние ренальной денервации на адипокиновый профиль у больных резистентной артериальной гипертонией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа // Матер. Всерос. научно-образовательного форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал». – Томск, (апрель 2018 г.). – С. 133-142.
30. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества артериальной гипертензии 2018 года о новых методах лечения гипертензий — “DEVICE-BASED TREATMENT” // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 6. – С. 623-627. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-6-623-627>.

-
31. Ripp T.M., Kondratieva D.S., Afanasiev S.A., Muslimova E.F., Kozlov B.N., Mordovin V.F. Functional recovery of radial artery conduit for coronary artery bypass grafting // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2018. – Т. 33, № 3. – С. 30-35. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-30-35>.
32. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Белокопытова Н.В., Усов Ю.В., Сухарева А.Е., Рябова Т.Р., Шарыпова Н.Г. Антигипертензивная и церебропротективная эффективность бисопролола у больных артериальной гипертонией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа // Российский медицинский журнал. –2018. – Т. 11, № I. – С. 7-11.
33. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M., Brinton E.A., Jacobson T.A., Ketchum S.B., Doyle R.T. Jr, Juliano R.A., Jiao L., Granowitz C., Tardif J.C., Ballantyne C.M. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia // N. Engl. J. Med. – 2019. – Vol. 380, No. 1. – P. 11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792. Epub 2018 Nov 10.
34. Ситкова Е.С., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Пекарский С.Е., Рябова Т.Р., Личикаки В.А., Фальковская А.Ю., Мочула О.В., Усов В.Ю., Баев А.Е. Положительное влияние ренальной денервации на гипертрофию и субэндокардиальное повреждение миокарда // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 46-59. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-1-46-59>.
35. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Зюбанова И.В., Ситкова Е.С., Личикаки В.А., Манукян М.А., Суслова Т.Е., Гусакова А.М., Рябова Т.Р. Система матриксных металлопротеиназ у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа: связь с состоянием почечного кровотока и функцией почек // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 34-45. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-1-34-45>.
36. Личикаки В.А., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Ситкова Е.С., Зюбанова И.В., Баев А.Е., Сухарева А.Е. Связь МРТ-признаков гипертензивной энцефалопатии со степенью снижения артериального давления после ренальной денервации // В сб. матер. Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии. – Томск, (июнь 2019 г.). – С. 50-55.
37. Ситкова Е. С., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Фальковская А. Ю., Личикаки В. А., Зюбанова И. В., Баев А. Е., Рябова Т. Р., Мочула О. В., Усов В. Ю. Дистальная ренальная денервация: возможности кардиопротекции у пациентов с

резистентной артериальной гипертонией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19: [doi:10.15829/1728-8800-2019-2225](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2225) (принята к публикации 18.04.2019).

38. Пекарский С.Е., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю. Ренальная денервация в 2019 году // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2019. – Т. 34, № 3. – С. 21–32. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-21-32> статья на рус. языке.

39. Pekarskiy S.E., Mordovin V.F., Ripp T.M., Falkovskaya A.Yu. Renal denervation in 2019 // The Siberian Medical J. (Tomsk). – 2019. – Vol. 34, No. 3. – P. 21–32. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-21-32>. статья на англ. языке.

40. Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Ситкова Е.С. Кардиальная патология у пациентов с резистентной артериальной гипертонией // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2019. – Т. 34, № 3. – С. 53–59. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-53-59>.

41. Богомоллова И.И., Реброва Н.В., Саркисова О.Л., Рипп Т.М., Мордовин В.Ф. Влияние монотерапии индапамидом и бисопрололом на реактивность сосудов головного мозга у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и ревматоидного артрита // Сибирский медицинский журнал. – 2019. – Т. 34, № 3. – С. 122–128. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-122-128>.

42. Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Баев А.Е., Гусакова А.М., Рябова Т.Р. Возможные механизмы отдаленных кардиальных эффектов ренальной денервации // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 400-409.

Патенты

1. Способ оценки эффективности радиочастотной аблации почечных артерий у больных с резистентной артериальной гипертонией [Текст]: пат. 2554212 Рос. Федерация: МПК А61В 5/055/ Мочула О.В., Ситкова Е.С., Мордовин В.Ф., Баев А.Е., Рипп Т.М., Усов В.Ю., Пекарский С.Е.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии" (НИИ кардиологии). – № 2014125672; заявл. 24.06.2014; опубл. 26.07.2015, Бюл. № 18. – 11 с. ил. 5.

2. Способ отбора пациентов с медикаментозно резистентной АГ для выполнения процедуры симпатической денервации почечных артерий [Текст]: пат. 2563449 Рос. Федерация: МПК А61В 5/02/ 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 "Научно-исследовательский институт кардиологии." – № 2014151548; заявл. 18.12.2014; опубл. 20.09.2015, Бюл. № 26. – 8 с.

3. Способ оценки эффективности процедуры радиочастотной симпатической денервации почечных артерий у пациентов с медикаментозно резистентной артериальной гипертонией [Текст]: пат. 2578461 Рос. Федерация: МПК G01N 33/50/ Афанасьев С.А., Рипп Т.М., Реброва Н.В., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Цымбалюк Е.В., Муслимова Э.Ф., Крылов А.Л., Попов С.В.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии." – № 2015103286; заявл. 02.02.2015; опубл. 27.03.2016, Бюл. № 9. – 5 с.

4. Способ отбора больных резистентной артериальной гипертонией на проведение процедуры симпатической денервации почечных артерий [Текст]: пат. 2658476 Рос. Федерация: А61В 5/00/ Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Семке Г.В., Баев А.Е., Зюбанова И.В., Личикаки В.А., Гусакова А.М., Суслова Т.Е.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук" (Томский НИМЦ). – № 2017122535; заявл. 26.06.2017; опубл. 21.06.2018, Бюл. № 18. – 8 с.

5. Способ отбора больных резистентной гипертонией моложе 60 лет с нарушением резерва мозгового кровотока для безопасного и эффективного лечения методом ренальной денервации [Текст]: пат. 2687009 Рос. Федерация: МПК А61В 5/02/ Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Баев А.Е., Рипп Е.Г., Реброва Н.В., Фальковская А.Ю., Трисс С.В., Личикаки В.А.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук" (Томский НИМЦ). – № 2018109062; заявл. 13.03.2018; опубл. 06.05.2019, Бюл. № 13. – 8 с.

Монографии

1. Пекарский С.Е., Баев А.Е., Мордовин В.Ф., Попов С.В. Интервенционное лечение артериальной гипертонии: эффективная оптимизация метода ренальной денервации. Томск. – ООО Компания «Милон», 2017. – 222 с.