

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Томский национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук»  
Научно-исследовательский институт кардиологии

На правах рукописи

ФАЛЬКОВСКАЯ АЛЛА ЮРЬЕВНА

РЕЗИСТЕНТНАЯ И КОНТРОЛИРУЕМАЯ АРТЕРИАЛЬНЫЕ ГИПЕРТОНИИ,  
АССОЦИИРОВАННЫЕ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА:  
ОПТИМАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ  
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОВРЕМЕННЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
доктор медицинских наук,  
профессор Мордовин Виктор  
Федорович

Томск – 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	21
1.1 Медико-социальные и патофизиологические аспекты артериальной гипертонии, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа.....	21
1.2 Механизмы и особенности поражения органов-мишеней у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, роль симпатической гиперактивации.....	23
1.3 Рефрактерная АГ как крайний фенотип неконтролируемой АГ .....	32
1.4 Симпатическая ренальная денервация как способ лечения резистентной АГ .....	33
1.5 Плейотропные и органопротективные эффекты ренальной денервации .....	35
1.6 Возможности ренальной денервации при рефрактерной АГ .....	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1 Клиническая характеристика обследованных больных .....	42
2.2 Дизайн исследования .....	42
2.3 Методы исследования.....	45
2.3.1 Клинические методы исследования .....	45
2.3.2 Лабораторные методы исследования .....	46
2.3.3 Инструментальные методы исследования.....	49
2.3.3.1 Аускультативно-осциллометрическое измерение АД и ЧСС.....	50
2.3.3.2 Эхокардиографическое исследование.....	52
2.3.3.3 Допплерография почечных артерий.....	54
2.3.3.4 Транскраниальная доплерография средних мозговых артерий.....	55
2.3.3.5 Исследование вазореактивности плечевой артерии .....	56
2.3.3.6 Исследования экстракраниальных артерий.....	57
2.3.3.7 Динамическая нефросцинтиграфия с <sup>99m</sup> Tc-пентатехом.....	58
2.3.3.8 МРТ почек, надпочечников и почечных артерий .....	59
2.3.3.9 МРТ головного мозга.....	60
2.3.3.10 Селективная коронарография .....	63
2.4 Методика проведения ренальной денервации .....	63
2.5 Медицинские приборы, оборудование и фармакологические препараты, использованные в исследовании .....	65
2.6 Анализируемые показатели .....	66
2.7 Статистическая обработка данных.....	67
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕЗИСТЕНТНОЙ И КОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА .....	69
3.1 Особенности клинического и нейроэндокринного статуса больных АГ в зависимости от качества контроля АД и наличия СД 2-го типа .....	69
3.2 Особенности субклинического поражения органов-мишеней у больных АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, в зависимости от контроля АД.....	81
3.2.1 Особенности структурно-функционального состояния сердца.....	84
3.2.2 Особенности МРТ-картины головного мозга и церебрального кровотока .....	93
3.2.3 Особенности структурно-функционального состояния почек, почечных артерий и почечного кровотока.....	98
3.2.4 Особенности периферической и церебральной вазореактивности .....	106
3.3 Особенности показателей СМАД.....	114
3.4 Состояние цитокинового и адипокинового профиля, биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции, факторов сосудистого роста и фиброза у больных резистентной АГ в зависимости от наличия СД.....	118
3.5 Изучение патофизиологических особенностей рефрактерной АГ .....	120

ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА .....	128
4.1 Факторы, связанные со структурно-функциональными изменениями сердца .....	128
4.2 Факторы, связанные с МРТ-признаками повреждения головного мозга .....	130
4.3 Факторы, связанные со структурно-функциональными изменениями почек и почечных артерий .....	133
ГЛАВА 5. ЭФФЕКТЫ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА, В ТЕЧЕНИЕ 2 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ .....	143
5.1 Изменение показателей артериального давления после ренальной денервации и предикторы антигипертензивной эффективности .....	146
5.2 Влияние ренальной денервации на адипо-цитокиновый комплекс, состояние углеводного обмена и биомаркеры сосудистого фиброза .....	161
5.2.1 Влияние ренальной денервации на нейрогормональный статус и водно-солевой обмен .....	161
5.2.2 Динамика уровней адипо-цитокинов под влиянием ренальной денервации .....	166
5.2.3 Влияние ренальной денервации на состояние углеводного обмена .....	167
5.2.4 Влияние ренальной денервации на маркеры фиброза .....	169
5.3 Влияние ренальной денервации на состояние эндотелиальной функции .....	172
5.4 Влияние ренальной денервации на мозговой кровоток и МРТ-признаки структурных изменений головного мозга .....	180
5.5 Кардиопротективные эффекты ренальной денервации .....	192
5.6 Влияние ренальной денервации на МРТ-признаки повреждения сосудистой стенки .....	206
5.7 Изменение структурно-функционального состояния почек после ренальной денервации .....	210
5.8 Сравнение эффективности и безопасности стандартной и анатомически оптимизированной методик ренальной денервации у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа .....	217
5.9 Сравнение антигипертензивной эффективности ренальной денервации при рефрактерной и неконтролируемой резистентной АГ .....	224
ОБСУЖДЕНИЕ .....	232
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	309
ВЫВОДЫ .....	314
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	317
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	319
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	322
ПРИЛОЖЕНИЯ .....	374
Приложение 1. Список работ по теме диссертации .....	374
Приложение 2. Патент на изобретение РФ .....	394
Приложение 3. Алгоритм обследования и принятия решения о проведении ренальной денервации у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа .....	395

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Несмотря на значительный арсенал современных и доступных антигипертензивных препаратов артериальная гипертензия (АГ) продолжает оставаться лидирующей причиной кардиоваскулярных осложнений и смерти во всём мире. Значимость АГ для сердечно-сосудистого прогноза подтверждается тем, что около 54% инсультов и 47% ишемической болезни сердца обусловлены повышенным артериальным давлением (АД) [259]. Сочетание АГ с сахарным диабетом (СД) ускоряет поражение органов-мишеней [165], повышает риск развития резистентности к антигипертензивной терапии [414] и частоту связанных с ней неблагоприятных кардиоваскулярных событий [197]. Вместе с тем особенности клинического фенотипа больных СД с резистентной АГ (РАГ), в отличие от пациентов с контролируемым течением АГ, а также закономерности поражения органов-мишеней у больных СД с разными формами АГ сложны и до настоящего времени остаются недостаточно изученными. Предполагается, что сочетание повышенного АД и СД изменяет патогенез поражения органов-мишеней, однако конкретные данные, подтверждающие это предположение, единичны и неоднозначны.

Особую проблему представляет неуклонный рост заболеваемости СД [396], который, в свою очередь, повышает риск развития АГ [191], что на фоне низкой приверженности больных к пожизненному приему препаратов [219, 475] может существенно осложнить ситуацию с контролем АД. В связи с этим совершенно очевидна необходимость новых, эффективных, патогенетически обоснованных технологий лечения, не зависящих от приверженности к фармакотерапии. Поскольку большое значение в патофизиологии частого сочетания АГ и СД, поражения органов-мишеней и формирования РАГ принадлежит хронической гиперактивации симпатической нервной системы, локальное воздействие на ее компоненты стало принципиально иной стратегией лечения АГ [235]. Одним из таких активно изучаемых видов вмешательства является ренальная денервация [492], эффективность которой подтверждена результатами тщательно

спланированных шэм-контролируемых исследований [98, 252], в том числе в отсутствии антигипертензивной терапии [110, 451]. Немаловажно, что помимо снижения АД ренальная денервация может сопровождаться комплексом плейотропных эффектов в виде защиты органов-мишеней, снижения степени хронического субклинического воспаления и благоприятного влияния на состояние углеводного обмена [127]. Тем не менее, вопросы, касающиеся данных эффектов ренальной денервации у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, в том числе в отдаленном периоде наблюдения, остаются открытыми, что обуславливает актуальность настоящего исследования. При этом изучение динамики комплекса биохимических показателей в сопоставлении с изменением структурно-функционального состояния органов-мишеней должно дать ясное представление о роли негемодинамических факторов в формировании кардиоваскулярных осложнений у больных РАГ, ассоциированной с СД, и может стать основой таргетного лечения.

Согласно современным данным нервные окончания наиболее близко расположены к стенке почечных артерий в их дистальных сегментах [398], в связи с чем дистальная методика денервации обеспечивает более выраженное подавление симпатической активности [231, 304] и снижение АД [367]. Однако следует признать, что безопасность глубокого введения контраста и близкого к почечной ткани воздействия радиочастотной энергии у больных РАГ, ассоциированной с СД, относящихся к категории высокого риска развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) [79], остается неизученной. Кроме того, значительное снижение АД на фоне структурно-функциональных изменений почек и нарушения почечной ауторегуляции может вызвать некомпенсированное уменьшение перфузии почек, тканевую гипоксию и снижение клубочковой фильтрации, для которой дополнительную роль может играть реализация механизма обратной тубулогломерулярной связи. Поэтому оценка безопасности дистальной методики в отношении функции почек у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, является одним из актуальных

направлений исследований ренальной денервации, определяющих возможность ее клинического применения.

В последние годы была предложена новая классификация АГ, основанная на качестве контроля АД и количестве принимаемых антигипертензивных средств [168]. Согласно этой классификации крайним фенотипом неконтролируемой АГ служит рефрактерная АГ, при которой не удается достигнуть целевого АД, несмотря на прием пяти и более антигипертензивных препаратов, включая спиронолактон. Отсутствие контроля АД при использовании от трех до четырех препаратов в этой классификации было отнесено к неконтролируемой РАГ. Закономерно, что пациенты с рефрактерной АГ отличаются от больных с неконтролируемой РАГ более высокой частотой поражения органов-мишеней, развития инсультов, инфарктов и сердечной недостаточности [327]. Предполагается, что для рефрактерной АГ наиболее вероятна нейрогенная этиология с симпатической гиперактивацией, а для неконтролируемой РАГ свойственен объем-зависимый механизм повышения АД, поэтому эти две формы АГ могут иметь существенные различия по клиническому фенотипу и степени антигипертензивного ответа на ренальную денервацию. Тем не менее, вопросы клинических особенностей больных с сочетанием рефрактерной АГ и СД, а также антигипертензивной эффективности ренальной денервации у этих пациентов остаются дискуссионными.

### **Степень разработанности темы исследования**

Имеющиеся к настоящему времени данные об особенностях клинического фенотипа у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, носят весьма противоречивый характер [134, 225, 329, 362, 427, 500], а аспекты фенотипических различий больных СД с резистентной и контролируемой АГ до сих пор изучены недостаточно. Сведений о закономерностях поражения органов-мишеней при сочетании РАГ и СД крайне мало, опубликованные данные в большинстве случаев ограничиваются РАГ без СД либо сочетанием СД с контролируемой АГ.

Несмотря на то, что ренальная денервация относится к наиболее перспективным высокотехнологичным методам лечения РАГ, следует отметить, что литературные данные посвящены преимущественно особенностям антигипертензивного действия вмешательства. При этом сведения о характере структурно-функциональных изменений органов-мишеней под влиянием эндоваскулярного локального воздействия на симптоадреналовую систему приводятся в меньшей степени, что значительно ограничивает широкое использование данного метода в клинической практике. Более того, в большинстве исследований эффекты ренальной денервации изучались у больных РАГ без СД, тогда как применению этой процедуры у пациентов с РАГ в сочетании с СД посвящены единичные и достаточно противоречивые сообщения, затрагивающие в основном динамику показателей углеводного обмена. Таким образом, вопросы, касающиеся патогенетических механизмов лечебного действия процедуры и степени выраженности ее органопротективной эффективности в селективной группе больных РАГ в сочетании с СД, остаются открытыми. Следует также признать, что имеющиеся к настоящему времени работы были выполнены при вмешательстве на проксимальные отделы почечных артерий, тогда как дистальная методика ренальной денервации обеспечивает наиболее полную десимпатизацию, что объясняет ее более высокую антигипертензивную эффективность. Однако несмотря на потенциальные риски повреждения почек у больных РАГ, ассоциированной с СД, проведенные исследования не затрагивали вопросы безопасности дистальной методики денервации. Кроме того, отсутствуют данные об особенностях клинического и нейроэндокринного статуса, а также выраженности антигипертензивного ответа на ренальную денервацию у больных СД с рефрактерной АГ, относящейся к крайнему фенотипу неконтролируемой РАГ и характеризующейся наиболее высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

**Цель:** изучить особенности сердечно-сосудистой патологии у больных АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, в зависимости от качества контроля АД, исследовать закономерности формирования повреждений органов-мишеней при

РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, разработать оптимальную стратегию обследования и высокотехнологичного лечения на основе воздействия на локальные компоненты симпатической нервной системы.

### **Задачи исследования**

1. Представить характеристику клинических особенностей и исследовать клиничко-патофизиологические закономерности структурно-функционального состояния органов-мишеней при резистентной и контролируемой АГ, ассоциированных с СД 2-го типа.

2. Определить характер и степень выраженности изменений нейрогуморального статуса, цитокинового и адипокинового профиля, маркеров эндотелиальной дисфункции, факторов роста и фиброза у больных резистентной АГ, ассоциированной с диабетом 2-го типа.

3. Определить связь развития структурно-функциональных изменений органов-мишеней и внутриорганного (внутри мозгового и внутрипочечного) кровотока у пациентов с резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, с изменениями нейрогуморального статуса, цитокинового и адипокинового профиля, маркеров эндотелиальной дисфункции, факторов роста и фиброза.

4. Исследовать антигипертензивную, органопротективную и плеiotропную эффективность ренальной денервации методом радиочастотной абляции у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, в течение 2 лет наблюдения.

5. Изучить механизмы и предикторы реализации антигипертензивного эффекта ренальной денервации у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа.

6. Сравнить нефропротективную эффективность и безопасность стандартной и анатомически оптимизированной методик ренальной денервации у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, в течение 2 лет наблюдения.

7. Изучить клиническую характеристику и эффективность ренальной денервации у больных СД 2-го типа с рефрактерной АГ в сравнении с неконтролируемой резистентной АГ.

**Объект исследования** – резистентная и контролируемая АГ, ассоциированные с СД 2-го типа; ренальная денервация как способ локального воздействия на почечный компонент симпатической нервной системы у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа.

**Предметы исследования:**

- особенности клинического, нейроэндокринного статуса и поражений органов-мишеней у больных резистентной и контролируемой АГ в сочетании с СД 2-го типа;

- особенности цитокинового и адипокинового профиля, а также уровня маркеров эндотелиальной дисфункции и сосудистого фиброза у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, и их роль в формировании поражений органов-мишеней;

- антигипертензивные, органопротективные и плеiotропные эффекты ренальной денервации методом радиочастотной абляции у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, в течение 2 лет наблюдения;

- вопросы безопасности ренальной денервации в отношении функции почек у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, по данным 2 лет наблюдения;

- механизмы и предикторы реализации антигипертензивного и органопротективного эффектов ренальной денервации у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа.

**Информационная база исследования:** данные комплексного клинического и лабораторно-инструментального исследования, включающего измерение офисного и среднесуточного АД, комплексную диагностику состояния органов-мишеней (сердца, почек, головного мозга, периферических и внутриорганных артерий) лучевыми и томографическими методами, лабораторную оценку метаболических, нейрогуморальных, трофических факторов, цитокинов, маркеров эндотелиальной дисфункции и фиброгенеза у пациентов – участников диссертационного исследования.

**Использованные электронные системы обработки данных:** Microsoft Excel 2010 и STATISTICA 10, обеспечивающие стабильность достижения требуемого результата и защиту персональных данных.

### **Связь работы с научными программами**

Данная работа является фрагментом реализации научно-исследовательской задачи в рамках темы НИР основного плана института «Фундаментальные аспекты возникновения и развития социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний; выявление мишеней для диагностики, лечения и улучшения прогноза; механизмы защиты» (№ гос. регистрации: АААА-А15-115123110026-3 от 31.12.2015) и поисковой научной темы «Разработка и внедрение новых высокотехнологических подходов к диагностике, персонифицированной профилактике и терапии социально значимой кардиологической патологии» (№ гос. регистрации: АААА-А17-117052310076-7 от 23.05.2017).

### **Гипотезы исследования**

Резистентная АГ, ассоциированная с СД 2-го типа, – это особая форма АГ с характерным клиническим фенотипом. По сравнению с больными СД на фоне контролируемой АГ и пациентами с РАГ без СД у больных РАГ, ассоциированной с СД, имеет место более высокая частота поражения органов-мишеней. Дисфункция сосудистого эндотелия, изменения нейрогуморальных и метаболических показателей, факторов фиброза и роста, а также цитокинового и адипокинового профиля оказывают непосредственное влияние на формирование патологических изменений органов-мишеней и коррелируют со степенью их выраженности.

Эндоваскулярное воздействие на локальные компоненты симпатической нервной системы сопровождается не только антигипертензивным действием, но и благоприятными плеiotропными эффектами, которые не зависят от степени снижения АД и могут иметь существенное значение для реализации органопротективных эффектов вмешательства.

Больные СД 2-го типа с рефрактерной АГ имеют особенности нейрометаболического профиля и состояния эндотелиальной функции, а также более

выраженный антигипертензивный ответ на ренальную денервацию по сравнению с больными неконтролируемой резистентной АГ.

При проведении ренальной денервации анатомически-оптимизированная дистальная методика имеет сопоставимый со стандартным режимом профиль безопасности, несмотря на более выраженное снижение АД и технические особенности процедуры, а также позволяет замедлить прогрессирование почечной дисфункции.

### **Научная новизна работы**

- Впервые описаны особенности изменений нейроэндокринного и вегетативного статуса, адипо-цитокинового профиля, маркеров эндотелиальной дисфункции, факторов роста и фиброза у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа.

- Сформулирована новая концепция значимости особенностей нейроэндокринной регуляции, адипокинового дисбаланса, хронического низкоинтенсивного воспаления, эндотелиальной дисфункции и профибротического состояния в механизмах формирования структурно-функциональных изменений органов-мишеней у больных резистентной АГ в сочетании с СД 2-го типа.

- На основе изучения динамики комплекса клинико-биохимических показателей в сопоставлении со структурно-функциональными изменениями органов-мишеней после ренальной денервации у пациентов с РАГ в сочетании с СД 2-го типа предложено новое научно обоснованное решение проблемы лечения данной категории больных, обеспечивающее более выраженную антигипертензивную и органопротективную эффективность вмешательства.

- Впервые изучено значение клинических и нейроэндокринных факторов в развитии рефрактерной АГ, относящейся к экстремальному фенотипу неконтролируемой АГ, определены возможности ренальной денервации у данной категории больных.

- Впервые дана сравнительная оценка эффективности и безопасности в отношении функции почек стандартной и дистальной методик ренальной денервации у больных с резистентной АГ в сочетании с СД 2-го типа.

- Представлена модель прогнозирования эффективности ренальной денервации у больных резистентной АГ в сочетании с СД 2-го типа. Обоснована необходимость комплексной оценки исходных показателей суточного мониторирования АД, концентрации биомаркеров фиброза и симпатической активности с целью прогнозирования целесообразности проведения процедуры денервации почечных артерий с целью снижения АД.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Расширены научные положения о клинических особенностях течения заболевания и структурно-функционального состояния органов-мишеней у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, а также о высокотехнологичных методах лечения данной категории больных, основанных на локальном воздействии на один из компонентов симпатической нервной системы.

Получены новые знания о связи клинических признаков и биомаркеров со степенью снижения АД и реализацией органопротективных эффектов ренальной денервации. Учет этих показателей повысит эффективность отбора больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, на процедуру ренальной денервации и позволит прогнозировать реализацию антигипертензивных и органопротективных эффектов эндоваскулярного лечения. С этой целью разработан и предложен к практическому применению способ отбора больных РАГ на проведение процедуры симпатической денервации почечных артерий, защищенный авторским свидетельством об изобретении (Патент РФ 2658476 от 26.06.2017).

### **Методология и методы исследования**

Структура диссертационной работы представлена на рисунке 1. Для решения поставленных задач исследование условно разделено на три блока (два диагностических и один интервенционный).

1 блок	Исследование особенностей клинико-патофизиологических проявлений резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, в сравнении с больными резистентной АГ без СД и контролируемой АГ в сочетании с СД.
2 блок	Выявление факторов, связанных с поражением органов-мишеней у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа.
3 блок	Исследование плейотропных и органопротективных эффектов ренальной денервации у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, выявление предикторов эффективности. Сравнение эффективности и безопасности стандартной и дистальной методик ренальной денервации в отношении функции почек.

Рисунок 1 – Структура диссертационной работы

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Резистентная АГ, ассоциированная с СД 2-го типа, представляет собой особую форму АГ, характеризующуюся значимыми особенностями гормонально-метаболического и цитокинового профиля.

2. Коррекция выявленных гормонально-метаболических и провоспалительных изменений, характерных для резистентной АГ, ассоциированной с СД, может быть достигнута эндоваскулярным воздействием на локальные компоненты симпатoadреналовой системы.

3. Антигипертензивный ответ на ренальную денервацию зависит от исходного состояния водно-солевого обмена, характеристик сосудистой стенки, биохимических маркеров сосудистой жесткости, симпатической активности и провоспалительных цитокинов.

4. Снижение степени хронического низкоинтенсивного воспаления является независимым механизмом обратного развития поражения органов-мишеней при резистентной АГ, ассоциированной с СД, не имеющим прямой связи с выраженностью антигипертензивного ответа.

5. Дистальная методика сопоставима со стандартным режимом по профилю безопасности и нефропротективному эффекту.

6. Больные СД с рефрактерной АГ отличаются от пациентов с СД с неконтролируемой резистентной АГ более выраженными нарушениями метаболического профиля и эндотелиальной функции, а также лучшим ответом на ренальную денервацию.

### **Степень достоверности результатов**

Диссертационное исследование проведено согласно правилам и принципам надлежащей клинической практики. Для выполнения поставленных задач набран клинический материал необходимой мощности. Достоверность результатов выполненного исследования подтверждена достаточным количеством наблюдений (333 пациента), использованием современных методов инструментальной и лабораторной диагностики, доказательным дизайном исследования. Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации полностью основаны на фактических данных, полученных в исследовании. Методы статистической обработки материала соответствуют современным требованиям и поставленным задачам.

### **Отличие полученных данных от результатов других исследователей**

Впервые на значительном клиническом материале дана комплексная оценка особенностей клинического статуса, состояния гемодинамических, метаболических, нейроэндокринных, провоспалительных и профибротических факторов, эндотелиальной функции и поражения органов-мишеней у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа.

Проанализирована выраженность поражения органов-мишеней в зависимости от комплекса гемодинамических и негемодинамических факторов у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа. Показана значимость нейроэндокринной дисрегуляции, адипокинового дисбаланса, хронического низкоинтенсивного воспаления, эндотелиальной дисфункции и профибротического состояния в развитии структурно-функциональных изменений органов-мишеней.

Впервые представлены непосредственные и отдаленные результаты применения ренальной денервации у больных резистентной АГ, ассоциированной

с СД 2-го типа, продемонстрированы особенности реализации антигипертензивных, органопротективных и целого комплекса плеiotропных эффектов вмешательства у данной категории больных.

Впервые определены особенности клинического и нейроэндокринного статуса, а также эффективности ренальной денервации у больных рефрактерной АГ в сочетании с СД 2-го типа.

Впервые по данным рандомизированного двойного слепого исследования в сравнительном аспекте дана оценка эффективности и безопасности в отношении функции почек дистальной методики ренальной денервации у больных резистентной АГ в сочетании с СД 2-го типа.

Предложен новый способ отбора больных на процедуру ренальной денервации, основанный на оценке показателей суточного мониторирования АД, концентрации биомаркеров фиброза и симпатической активности.

#### **Личный вклад автора**

Личное участие автора заключалось в планировании исследования; изучении и анализе литературы по теме диссертации; отборе больных с АГ для включения в исследование, их клинической курации или консультировании; проведении ультразвуковых исследований мозгового кровотока с оценкой церебральной и периферической вазореактивности; формировании информационных баз данных; статистической обработке материала и его анализе; написании тезисов, научных статей, глав в монографии в оформлении патента Российской Федерации и новых медицинских технологий; во внедрении в практику результатов исследований по теме диссертационной работы. Статистическая обработка материала и написание всех глав диссертации выполнены лично автором.

#### **Внедрение в практику**

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в практику отделения артериальных гипертензий «НИИ кардиологии» Томского НИМЦ (г. Томск). Получен патент «Способ отбора больных резистентной артериальной гипертензией на проведение процедуры симпатической денервации почечных артерий» (№ 2658476 от 21.06.2018).

### **Апробация работы**

Материалы диссертации были представлены и обсуждались на:

1. Российском национальном конгрессе кардиологов «Перспективы российской кардиологии», Москва, 18-20 октября 2005 г.;
2. II Всероссийской научно-практической конференции «Артериальная гипертония в практике врача терапевта, невролога, эндокринолога и кардиолога», Москва, 1-2 марта 2006 г.;
3. Региональной конференции «Артериальная гипертония: органные поражения и сопутствующая патология. Современное состояние проблемы», Томск, 19-20 апреля 2006 г.;
4. II Всероссийской научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты артериальной гипертонии», Казань, 1-2 марта 2007 г.;
5. II Съезде кардиологов Сибирского Федерального округа, Томск, 6-7 июня 2007 г.;
6. Региональной научно – практической конференции «Актуальные проблемы кардиологии», г. Томск, 5 – 6 июня 2008 г.;
7. Региональной научно-практической конференции «Научные достижения – в практику», Томск, 4-5 декабря 2008 г.;
8. Российском конгрессе кардиологов, Москва, 6-8 октября 2009 г.;
9. Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания: современные подходы к диагностике и лечению», Томск, 24–26 октября 2012 г.;
10. III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современная эндокринология: проблемы, инновации, решения», Томск, 23-25 октября 2013 г.;
11. IV Международном конгрессе «КАРДИОЛОГИЯ НА ПЕРЕКРЕСТКЕ НАУК», совместно с VIII международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XX ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии», Тюмень, 22-24 мая 2013 г.;

12. Отчетной научной сессии ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН «Актуальные проблемы кардиологии», Томск, 13-14 марта 2014 г.;
13. XI Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия: от теории к практике», Кемерово, 18-20 марта 2015 г.;
14. III Международном конгрессе «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней», Санкт-Петербург, 21-23 мая 2015 г.;
15. IV Международном форуме кардиологов и терапевтов, Москва, 30 марта – 1 апреля 2015 г.;
16. VI съезде кардиологов Сибирского Федерального округа «Трансляционная кардиология – путь к прогрессу!», Томск, 24-26 июня 2015 г.;
17. Российском национальном конгрессе кардиологов, Москва, 22-25 сентября 2015 г.;
18. VIII Невском радиологическом форуме, Санкт-Петербург, 10-12 апреля 2015 г.; КОНГРЕСС ЗДРАВ, Томск, 5-7 ноября 2015 г.;
19. VI международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с X Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии», Тюмень, 20-22 мая 2015 г.;
20. Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Проблемы кардиологии: От первичной профилактики до высоких технологий», Ташкент, Узбекистан, 27-28 мая 2016 г.;
21. V Международном форуме кардиологов и терапевтов, Москва, 29-31 марта 2016 г.; XII ежегодном Всероссийском конгрессе по артериальной гипертензии, Москва, 23-25 марта 2016 г.;
22. V международном форуме кардиологов и терапевтов, Москва, 29-31 марта 2016 г.;
23. VII международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XI Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии», Нижний Новгород, 11-13 мая 2016 г.;

24. Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология-2016: вызовы и пути решения», Екатеринбург, 20-23 сентября 2016 г.; КОНГРЕСС ЗДРАВ 2016, Томск, 1-4 ноября 2016 г.;
25. XIII Всероссийском форуме «Артериальная гипертензия 2017 как междисциплинарная проблема», Уфа, 22-24 марта 2017 г.;
26. VIII международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIV Ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии», Тюмень, 24-26 мая 2017 г.;
27. Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Первоочередные задачи развития кардиологии и кардиохирургии в Узбекистане», Ташкент, Узбекистан, 24-25 мая 2017 г.;
28. VI Международном форуме кардиологов и терапевтов, Москва, 28-30 марта 2017 г.;
29. VII Съезде кардиологов СФО «Будущее – за пациент ориентированной кардиологией» совместно с VII Всероссийской конференцией «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани», Омск, 5-7 октября 2017 г.;
30. Конгрессе «Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации», Санкт-Петербург, 24-27 октября 2017 г.;
31. Научно-практической конференции «Современная эндокринология на пересечении науки и практики», Томск, 3-4 октября 2017 г.;
32. XIV Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия 2018: на перекрестке мнений», Москва, 14-15 марта 2018 г.;
33. VI Международном образовательном форуме «Российские дни сердца», Санкт-Петербург, 19-21 апреля 2018 г.;
34. Российском национальном конгрессе кардиологов, Екатеринбург, 24-26 сентября 2019 г.;
35. III Российской мультидисциплинарной конференции с международным участием «Сахарный диабет – 2019: от мониторинга к управлению», Новосибирск, 23–24 апреля 2019 г.;

36. Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология 2020 — новые вызовы и новые решения», Казань, 29 сентября – 1 октября 2020 г;
37. Sixteenth European Meeting of Hypertension, Madrid, June 12-15, 2006; Seventeenth European Meeting of Hypertension, Milan, June 15-19, 2007;
38. ESC Congress 2007, Vienna, Austria, September 01-05, 2007;
39. VIII Internationale Congress – EUROMEDICA VIII, Hannover June 06–07 2008; European and International Meeting of Hypertension, Berlin, June 14-19, 2008;
40. European Meeting on Hypertension, Milan, June 12-16, 2009;
41. 23rd European meeting on hypertension and cardiovascular protection, Milan, June 14-17, 2013;
42. 25th European meeting on hypertension and cardiovascular protection, Milan, June 12-15, 2015;
43. Научно-практической конференции «Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини», Харків, 11.05.2015;
44. 26th European meeting on hypertension and cardiovascular protection, Paris, June 10-13, 2016;
45. 2017 Annual meeting of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Paris, May 16-19 2017;
46. 27th ESH Meeting, Milan, June 16-19, 2017;
47. ESC Congress, Barcelona, August 26-30, 2017;
48. Науково-практичної конференції «Цукровий діабет як інтегральна-проблема внутрішньої медицини», Харкові, 07.09.2017;
49. 28th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Barcelona, June 8-11, 2018;
50. ESC Congress, Munich, Germany, August 25-29, 2018;
51. 29th European meeting of hypertension and cardiovascular protection, Milan, June 21-24, 2019;
52. ESC Congress 2019, Paris, 31 August – 04 September 2019.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано всего 138 печатных работ, из них 19 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации

материалов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; глава в монографии «Диагностика и лечение хронических форм недостаточности мозгового кровообращения у больных с гипертонической болезнью» под ред. В. Ф. Мордовина, Р. С. Карпова; тезисы в материалах международных (58) и всероссийских (59) конгрессов, съездов и конференций и 1 патент.

### **Структура диссертации**

Диссертация представлена на 395 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав описания результатов собственного исследования, их обсуждения и заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 510 источников, из них 81 работа отечественных и 429 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 78 рисунками и графиками, содержит 78 таблиц и 3 приложения.

Автор выражает искреннюю благодарность академику РАН Р. С. Карпову за неоценимый вклад в формирование клинического и научного мышления, директору НИИ кардиологии академику РАН С. В. Попову за всестороннюю поддержку работы. Автор бесконечно признателен профессору, д.м.н. В. Ф. Мордовину за руководство научной работой и помощь в организации исследования на всех его этапах. Автор искреннее благодарен за многолетнюю совместную работу ведущим научным сотрудникам отделения артериальных гипертоний д.м.н. С. Е. Пекарскому, д.м.н. Г. В. Семке, д.м.н. Т. М. Рипп. Автор признателен профессору, д.м.н. О. А. Кошельской за полученный опыт научной работы в самом начале исследовательского пути диссертанта при обучении в аспирантуре. Автор тепло благодарит профессора, д.м.н. В. Ю. Усова, к.м.н. Т. Е. Суслову, к.м.н. А. М. Гусакову, к.м.н. Т. Р. Рябову, к.м.н. А. Е. Баева, к.м.н. А. Е. Сухареву, к.м.н. Н. И. Рюмшину, д.м.н. А. В. Врублевского, д.м.н. Ж. В. Веснину и коллективы всех лабораторий НИИ кардиологии за оказание помощи в исследовании, а также всех сотрудников отделения артериальных гипертоний, близких родственников и друзей, без поддержки которых выполнение данной работы было бы невозможно.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Медико-социальные и патофизиологические аспекты артериальной гипертензии, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа

АГ является одним из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы и лидирующей причиной кардиоваскулярных осложнений [204, 259, 343, 385]. Частота АГ в российской популяции продолжает расти и к настоящему времени превышает 40% [7, 8], при этом лишь 49,7% больных АГ эффективно контролируют свое АД [8]. У каждого четвертого-пятого пациента АГ сочетается с СД [170, 435, 486], что ассоциируется с 2-3-кратным возрастанием риска сердечно-сосудистых осложнений [165, 230, 510] пропорционально степени повышения АД [456]. Следует отметить, что наличие СД увеличивает риск развития АГ [191], частота которой среди больных диабетом достигает 80% [170]. Сохранение безудержного распространения СД [353, 396] может стать одним из факторов, который не позволит улучшить ситуацию с контролем АД в ближайшее время и определит неблагоприятный сценарий развития событий в отношении сердечно-сосудистой смертности [175, 194, 413]. Несмотря на большое количество эффективных и безопасных антигипертензивных препаратов, успешно контролировать АД удастся далеко не всегда. Особую прогностически неблагоприятную группу высокого риска представляют больные с резистентной АГ, у которых при приеме трех и более антигипертензивных препаратов в максимальных дозах, включая диуретик, не удастся достигнуть целевого уровня АД [143]. Распространенность РАГ у больных СД, по данным итальянского регистра RIACE, составляет около 17% [208], а ее формирование значительно ухудшает прогноз [255]. Так, даже в отсутствие диабета РАГ ассоциируется с почти 50% увеличением частоты возникновения острых кардиоваскулярных осложнений и двукратным возрастанием общего кардиоваскулярного риска [143], тогда как нарушения углеводного обмена увеличивают эти риски еще в 1,5–1,6 раза [197].

СД тесно связан с развитием РАГ [414, 450], что обусловлено общностью патофизиологических процессов, заключающейся в избыточной симпатической гиперактивации [213, 279, 311, 450] и реализации антидиуретических эффектов инсулина [112]. Среди больных РАГ диабетом страдает практически каждый третий пациент, тогда как при контролируемом течении гипертензии СД присутствует не более чем у 20% больных [209], что позволяет относить СД к факторам риска РАГ [414, 502]. Тем не менее, до 30% больных СД удаётся достигнуть целевого уровня АД приемом одного-двух антигипертензивных средств [208]. Поэтому отдельную значимость приобретает изучение особенностей клинического фенотипа больных СД с резистентностью к антигипертензивной терапии в отличие от пациентов с контролируемым течением АГ, а также определение факторов, способствующих развитию РАГ. К настоящему времени получены убедительные данные о том, что существенное значение в развитии РАГ имеют диабетическая нефропатия, гиперинсулинемия, повышенная экспрессия нейрогуморальных факторов, вторичный гиперальдостеронизм, избыточная задержка жидкости, активация хронического субклинического воспаления, прогрессирование эндотелиальной дисфункции и сосудистого фиброза. При этом ключевую роль в частом сочетании СД с АГ и формированием резистентности к антигипертензивной терапии играет устойчивое повышение тонуса симпато-адреналовой системы [213, 279, 311, 450] при активном участии нервных волокон, расположенных в адвентиции почечных артерий и формирующих барорефлекторную дугу [355]. Значимый вклад в закрепление резистентности к антигипертензивной терапии вносит гиперпродукция альдостерона, который, помимо классических эффектов в виде задержки натрия и воды, вызывает ряд так называемых негеномных эффектов. К ним относятся стимуляция воспаления, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, фиброз сосудистой стенки и активация локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в головном мозге с последующим за этим повышением глобального симпатического тонуса [201].

Дополнительными стимулами продукции альдостерона служат инсулин и продуцируемый адипоцитами альдостерон-релизинг-фактор [172, 211].

К настоящему времени установлено, что висцеральный жир является гормонально активным, и увеличение объемов висцеральной жировой ткани повышает его метаболическую активность [22, 77]. Цитокины [347] и секретируемые висцеральной жировой тканью адипокины с недавнего времени стали рассматриваться в качестве новых «игроков» в развитии РАГ и поражении органов-мишеней [187, 188, 394]. Механизмы их негативного влияния на сердечно-сосудистую систему продолжают активно изучаться. Тем не менее, данные о сравнении адипокинового и цитокинового спектра у пациентов РАГ в зависимости от нарушений углеводного обмена отсутствуют.

## **1.2 Механизмы и особенности поражения органов-мишеней у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, роль симпатической гиперактивации**

Согласно современным представлениям симпатическая гиперактивация имеет самостоятельное патогенетическое значение в поражении органов-мишеней, не зависящее от уровня АД. Поскольку по сравнению с больными изолированной АГ или СД без АГ пациенты с сочетанием АГ и СД имеют максимальную степень симпатической активности [241], гиперсимпатикотония считается одним из наиболее значимых факторов, ответственных за высокую частоту поражения органов-мишеней у данной категории больных. Следует также признать, что поражение органов-мишеней в виде гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), повышения сосудистой жесткости, атеросклеротических бляшек, микроангиопатии и почечной дисфункции может быть самостоятельным фактором формирования резистентности к фармакотерапии [450]. Тем не менее, закономерности поражения органов-мишеней у больных СД с разными формами АГ сложны и до настоящего времени остаются недостаточно изученными.

В патогенез увеличения массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных СД вовлечен целый ряд негемодинамических факторов, таких как активность

ростовых гормонов (инсулин, инсулиноподобные факторы роста, тироксин) и адипокинов, гиперактивация симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышение вязкости крови [5, 90, 130, 218, 407], а также изменение кардиального метаболизма с развитием гипоэнергетического состояния [39, 144]. Установлено, что повышение симпатического тонуса увеличивает продукцию провоспалительных цитокинов [260], а также факторов роста и фиброза [311]. Необходимо отметить, что для СД характерна высокая частота концентрической ГЛЖ [154, 359], которая относится к независимым факторам риска сердечно-сосудистых осложнений [275]. Характерно, что концентрическая ГЛЖ у больных СД развивается даже при нормальном уровне АД, однако причины этого продолжают оставаться предметом научных исследований. В настоящее время к таким механизмам относят кардиальный стеатоз и нарушение миокардиальной энергетики в виде преимущественного использования в качестве энергетических субстратов жирных кислот, в результате чего возникает митохондриальная дисфункция и дефицит макроэргов [283]. Примечательно, что именно избыточным содержанием в миокарде жировой ткани объясняют более частую концентрическую ГЛЖ у женщин, чем у мужчин [276]. Дополнительное значение в развитии ГЛЖ у больных СД с нормальным уровнем АД придается повышению уровня пульсового АД [480]. Тем не менее, особенности ремоделирования миокарда у больных РАГ в сочетании с СД по-прежнему не изучены.

Как известно, генетические и гормональные различия между мужчинами и женщинами позволяют сердечно-сосудистой системе женщин адаптироваться к вынашиванию плода в виде повышенной волемической нагрузки, автономной регуляции АД и сердечной деятельности. Поскольку «каждая клетка имеет пол», эти изменения затрагивают все компоненты сердечно-сосудистой системы, включая эндотелий и гладкую мускулатуру сосудов, клетки адвентиция, кардиомиоциты, адренергические и парасимпатические нервы. Всё это объясняет половые различия заболеваемости, ее распространенности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [325]. Однако вопросы, касающиеся

особенностей кардиальной патологии у больных РАГ в сочетании с СД в зависимости от половой принадлежности, остаются открытыми.

Повышение сосудистой жесткости ассоциируется с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом [434]. Более того, рост жесткости сосудистой стенки имеет важное патофизиологическое значение для формирования резистентной АГ [450]. К механизмам увеличения сосудистой ригидности при СД относят эндотелиальную дисфункцию, повышенное коллагенообразование, кальцификацию и накопление в стенке сосудов конечных продуктов гликозилирования [381]. Последние, в свою очередь, активируют в клетках сигнальные системы, принимающие непосредственное участие в иммуно-воспалительных процессах, апоптозе, пролиферации и миграции клеток, что вызывает микрососудистую эндотелиальную дисфункцию. Помимо этого, внеклеточное накопление конечных продуктов гликозилирования изменяет структурно-функциональное состояние матрикса, а гликирование белков базальной мембраны снижает эластичность сосудистой стенки, что существенно ускоряет атерогенез [78]. Тем не менее, различия уровней пульсового АД и частоты его повышения у больных СД в зависимости от качества контроля АД и наличия СД, а также степень вовлеченности повышения сосудистой жесткости в процессы кардиоваскулярного повреждения у больных РАГ в сочетании с СД остаются неизученными.

Хорошо известно, что АГ и СД являются независимыми факторами риска деменции и мозгового инсульта, занимающего второе место после ишемической болезни сердца (ИБС) среди всех причин смерти [103]. Согласно мета-анализу 102 проспективных исследований с участием 689 782 больных СД повышает риск ишемического инсульта в 2,27 раза, геморрагического – в 1,5 раза, неклассифицированного инсульта – в 1,84 раза [177]. При этом наличие СД у больных РАГ повышает частоту мозгового инсульта еще в 1,5 раза [197], при котором сроки госпитализации намного продолжительнее, а неврологические последствия существенно тяжелее, чем в популяции без СД.

Широкое внедрение в клиническую практику магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволило выявлять ранние доклинические изменения головного мозга в виде повреждений белого вещества, немых ишемических очагов (лакунарных инфарктов и фокальных повреждений белого вещества), микрокровоизлияний и атрофии головного мозга, наличие которых существенно повышает риск мозговых инсультов и деменции [107, 119, 149, 182, 332, 333]. Помимо этого, АГ, СД, гиперхолестеринемия и возраст относятся к факторам риска гидроцефалии и нарушения ликвородинамики, характеризующихся увеличением объёмов желудочков мозга и субарахноидальных пространств. Клиническая значимость ликвородинамических расстройств заключается, прежде всего, в возможной компрессии тканей головного мозга избыточным содержанием ликвора и мозговой атрофии. Но, с другой стороны, расширение ликворных пространств может носить заместительный характер вследствие первичной утраты вещества головного мозга, что позволяет считать увеличение этих пространств косвенным признаком атрофии головного мозга [19]. Как известно, кровоснабжение головного мозга осуществляется за счет внутренних сонных и позвоночных артерий. Ветви этих артерий проникают с поверхности головного мозга в его ткани в виде анастомозирующей сосудистой сети пиальных артерий, которые затем переходят в виде пенетрирующих артерий в глубокие слои головного мозга. Гипертрофия и ремоделирование крупных артерий первоначально носят адаптивный характер и защищают микрососуды от повышенного внутрисосудистого давления. Однако со временем этот процесс сопровождается ухудшением мозгового кровотока, разрежением сосудистого русла и приводит к ишемии. Кроме того, существенное значение в процессах церебрального повреждения принадлежит повышению сосудистой жесткости, которая усиливает гидродинамическое воздействие пульсирующего кровотока на микрососудистое русло. Следует отметить, что согласно патогистологическим исследованиям выявляемые на МРТ повреждения белого вещества представляют собой не только очаги ишемии и глиоза, немых инфарктов, но и накопление жидкости в экстрацеллюлярном пространстве [298]. Ограниченность анастомозов

и коллатералей, питающих кортикальные и перивентрикулярные области, а также базальные ганглии белого вещества, обуславливает особую уязвимость этих зон к снижению мозгового кровотока, а также перепадам артериального давления. Наличие такого сосудистого фактора риска, как СД, существенно ускоряет процессы церебрального повреждения [332], а нейродегенерация вызывается не только гипергликемией, но и эпизодами ятрогенной гипогликемии, а также нарушением тканевой утилизации глюкозы. Всё это определяет еще более высокий риск церебральных осложнений у больных с сочетанием АГ и СД [205]. Сочетание СД с АГ усугубляет структурно-функциональную перестройку сосудов, как на уровне крупных артерий, так и микроциркуляторного русла [242, 322]. Имеющиеся к настоящему времени данные о связи ранних структурных изменений головного мозга с клиническими и лабораторно-инструментальными показателями ограничиваются исследованиями у общей группы больных АГ и СД независимо от тяжести АГ. Тем не менее, данные об особенностях МРТ-признаков церебрального повреждения у селективной группы больных резистентной АГ, осложненной СД, а также о факторах, связанных с их прогрессированием, до сих пор отсутствуют.

Немаловажно, что АГ и СД признаны лидирующими факторами риска ХБП и потребности в заместительном гемодиализе [457]. Более того, около 70% всех случаев терминальной почечной недостаточности приходится именно на эти два заболевания. Результаты эпидемиологических исследований ЭССЕ-РФ [52] и ХРОНОГРАФ [35] подтверждают актуальность этой проблемы и для российской популяции. Особо следует отметить, что резистентность к антигипертензивной фармакотерапии еще больше повышает риск почечных осложнений у больных СД [147, 472]. Морфофункциональные изменения в почках у больных РАГ и СД в виде микрососудистой облитерации, тубуло-интерстициального воспаления и фиброза приводят к снижению почечной перфузии и тканевой гипоксии, что является триггером повышения активности симпатического отдела нервной системы [180, 257]. Гиперсимпатикотония, в свою очередь, вызывает вазоконстрикцию почечных артерий, ещё более усугубляя ишемизацию почечной

ткани и повреждение нефронов, а также повышает активность РААС. При этом активация РААС дополнительно усиливает клубочковую гиперфильтрацию, гипертрофию мезангия, повреждение подоцитов, гломерулосклероз и протеинурию. Прогрессивная потеря нефронов повышает нагрузку и вызывает механическое растяжение оставшихся нефронов, что замыкает порочный круг, способствуя дальнейшей утрате структурно-функциональных почечных единиц и снижению фильтрационной функции почек. Согласно современным данным все виды хронической патологии почек, независимо от этиологического фактора, сопровождаются развитием фиброза и нарушением функции почек [236]. Вместе с тем следует признать достаточно широкую индивидуальную вариабельность прогрессирования почечной дисфункции, а порой и нелинейность этого процесса [508]. Поэтому особенности структурно-функциональных изменений почек у больных РАГ нуждаются в дальнейшем изучении.

Оценка почечных резистивных индексов по данным доплерографии широко используется в различных клинических ситуациях, включая выявление стенозов почечных артерий и оценку прогрессирования почечного повреждения. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что повышение резистивности почечного кровотока тесно связано с системной гемодинамикой, а также с поражением органов-мишеней в виде субклинического атеросклероза и ГЛЖ [351, 436]. На основании этих данных исследование почечных резистивных индексов стало находить свое применение при обследовании больных с эссенциальной АГ не только как метод оценки почечных осложнений, но и как индикатор повышенного сердечно-сосудистого риска [159, 160]. Тем не менее, показатели почечных резистивных индексов у больных РАГ в сочетании с СД не исследовались. Таким образом, несмотря на очевидную актуальность изучения особенностей структурно-функционального состояния почек у больных с контролируемой и резистентной АГ в сочетании с СД, данные по этому вопросу до настоящего времени отсутствуют. Более того, особенности патологических изменений почек у пациентов с резистентной АГ в сочетании с

СД 2-го типа, имеющих наиболее высокий риск возникновения хронической почечной недостаточности, также недостаточно исследованы.

Изучение механизмов функционирования сосудистого эндотелия продолжает оставаться одним из актуальных направлений кардиологии, послужившим формированию новой области знаний – эндотелиологии [15]. Сосудистый эндотелий чрезвычайно динамичен и выполняет множество жизненно важных функций благодаря способности секретировать широкий спектр молекул с аутокринным и паракринным действием, необходимых для регуляции функции и здоровья сосудистой сети. Эти функции включают поддержание крови в жидком состоянии, обмен жидкости и молекул между кровью и окружающими тканями, создание новых сосудистых сетей, участие в иммунных реакциях и контроль сосудистого тонуса в ответ на метаболические потребности тканей и органов [16, 464]. Таким образом, сосудистый эндотелий – это ключевая детерминанта сосудистого здоровья, он оказывает преимущественно вазодилатирующее, антиагрегантное, антикоагулянтное и антипролиферативное действие и поэтому препятствует атерогенезу. Вполне закономерно, что утрата этих функций приводит к атеросклерозу, повышению сосудистого тонуса и уровня АД [68, 69, 334], а также к развитию сосудистых осложнений СД [409]. Однако вопрос о первичности или вторичности дисфункции эндотелия при АГ по-прежнему остается предметом научных дискуссий [109]. Наиболее вероятно, что между АГ и эндотелиальной дисфункцией образуется «замкнутый круг», усиливающий взаимное прогрессирование. Согласно современным данным резистентная АГ ассоциируется с более выраженным нарушением эндотелиальной функции по сравнению с пациентами с контролируемой АГ [55], что может быть обусловлено не только повышенной гемодинамической нагрузкой на эндотелий, но и негативным влиянием симпатической гиперактивации [237, 438]. Крайне высокая степень симпатической активности у больных с сочетанием АГ и СД [241] может приводить к ускоренному и прогрессирующему эндотелиальному повреждению. Однако данных о состоянии эндотелиальной функции у больных РАГ, ассоциированной с СД, крайне мало. Кроме того, нельзя не учитывать возможное

влияние на эндотелиальный гомеостаз у этой категории больных полифармакотерапии, включающей применение блокаторов РААС, статинов и метформина, обладающих благоприятными эффектами в отношении сосудистого эндотелия [409, 442].

Среди известных способов оценки эндотелиальной функции наиболее популярным и широко используемым методом служит измерение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии [125]. Нарушение ЭЗВД тесно связано с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом [487, 495]. Тем не менее, данных о состоянии ЭЗВД у больных АГ в зависимости от качества контроля АД и гипергликемии в настоящее время недостаточно.

Церебральная вазореактивность также зависит от функционирования сосудистого эндотелия и относится к фундаментальным механизмам регуляции мозговой перфузии, обеспечивающим правильное распределение кровотока согласно метаболическим потребностям и защищающим мозг от колебаний системного АД [40]. Нарушение функционального состояния эндотелия сопровождается вазоконстрикцией, поэтому в условиях ремоделирования крупных сосудов и сниженного кровообращения эндотелий утрачивает способность поддерживать компенсаторную вазодилатацию сосудов микроциркуляторного русла. Кроме того, при эндотелиальной дисфункции происходят протромботические и провоспалительные сдвиги и повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, что, в свою очередь, способствует утрате иммунологической толерантности к тканям мозга и проникновению цитотоксических субстанций. Результатом этих процессов являются нейрональное повреждение, нейродегенерация и демиелинизация. Всё это приводит к нарушению регионарного метаболизма тканей головного мозга и может осложняться гибелью нейронов. Так, H. S. Markus с коллегами в популяционном австрийском исследовании документировали ассоциацию повреждения белого вещества с повышенной экспрессией внутриклеточных молекул адгезии [315], а в исследовании D. Last с соавторами атрофия головного мозга у больных СД была связана с уменьшением церебральной вазореактивности

[281]. Дополнительным фактором, усиливающим церебральное повреждение, считают дисфункцию олигодендроцитов, утрачивающих способность обеспечивать адекватную репарацию белого вещества [91]. Несомненно весомая роль в церебральном повреждении принадлежит и хроническому низкоинтенсивному воспалению [221, 297]. Более того, воспаление и повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера в области белого вещества сопровождаются локальным отеком, который вызывает микрососудистую компрессию и может стать причиной гипоперфузии мозговой ткани [189, 298]. Тем не менее, данные о связи церебрососудистой патологии с провоспалительными цитокинами немногочисленны, достаточно противоречивы [195, 402, 416, 417] и практически отсутствуют для больных РАГ в сочетании с СД.

Хорошо известно, что АГ и СД сопровождаются структурными изменениями сосудистой стенки, а их сочетание приводит к ускоренному и прогрессирующему сосудистому повреждению [428]. В последние годы значительный прогресс в определении характера повреждения сосудов достигнут благодаря использованию МРТ. Известно, что накопление контраста-парамагнетика позволяет диагностировать ранние доклинические изменения сосудистой стенки, а также мониторировать эти процессы на фоне лечения [43, 319]. Применяемые при МР-ангиографии контрастные препараты на основе гадолиния в физиологических условиях не выходят за просвет сосуда и достаточно быстро «вымываются» из сосудистого русла. Тем не менее, контраст может проникать в субэндотелиальное пространство через повреждения в соединениях эндотелиоцитов, неполноценный эндотелий новообразованных сосудов или расширенных *vasa vasorum* [117]. В связи с этим повреждения сосудистой стенки любого происхождения, от начальных стадий атерогенеза до васкулитов и фиброза, будут сопровождаться накоплением в ней контрастного вещества. В работах, выполненных на базе нашего института, ранее было показано, что накопление контраста в стенке восходящей аорты обусловлено асептической воспалительной реакцией и гиперангиогенезом [63, 70, 319]. Патологическое изменение сосудистой стенки при АГ часто носит характер системного субклинического воспаления [320],

поэтому вполне объяснимо, что интенсивность накопления контраста имеет связь с содержанием в крови провоспалительных маркеров [285]. Кроме того, существенная роль в патогенезе сосудистого повреждения принадлежит хронической симпатической гиперактивации, которая может быть триггером системного низкоинтенсивного воспаления [260] вследствие прямой активации адренергических и минералокортикоидных рецепторов иммунных клеток [320], а также в результате локального воспалительного ответа сосудистой стенки на механическую нагрузку и гемодинамический стресс [117]. Вместе с тем в настоящее время данные по визуализации и количественной оценке состояния артериальной стенки и возможных взаимосвязях МР-томографических признаков повреждения с провоспалительными цитокинами, метаболическими и гемодинамическими факторами при сочетании РАГ с СД практически отсутствуют.

### 1.3 Рефрактерная АГ как крайний фенотип неконтролируемой АГ

В последние годы была предложена новая классификация АГ, основанная на качестве контроля АД и количестве принимаемых антигипертензивных средств (Рисунок 1.3.1) [166].

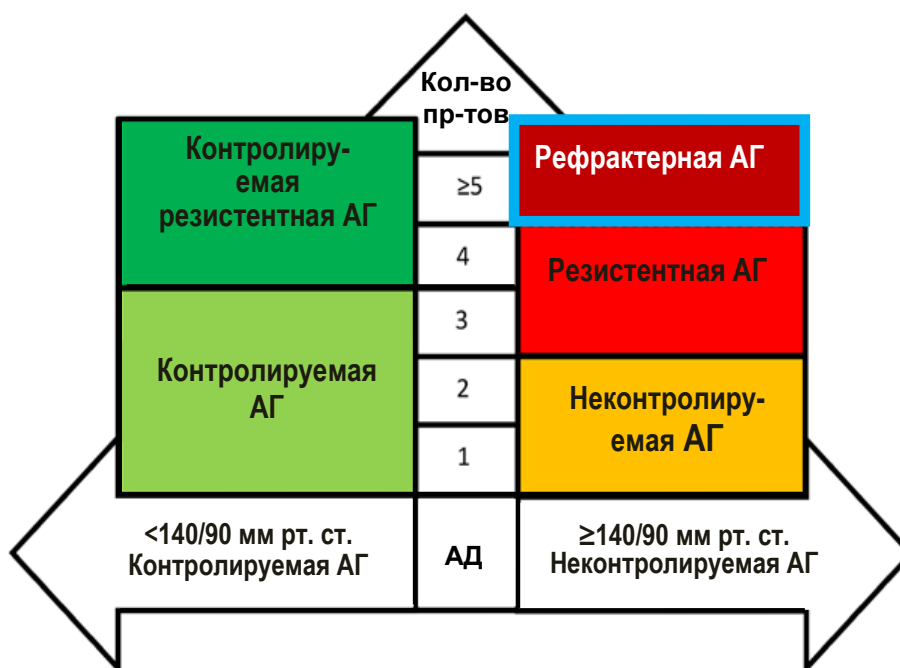


Рисунок 1.3.1 – Классификация гипертонии в зависимости от контроля АД и количества антигипертензивных препаратов (адаптировано из [168])

Согласно данной классификации при уровне АД <140/90 мм рт. ст. АГ считается контролируемой. Если целевой уровень АД достигается приемом более трех препаратов, то это контролируемая РАГ. В случае отсутствия целевых значений АД (>140/90) АГ относится к неконтролируемой. Если при этом пациент принимает три и более антигипертензивных препарата, включая диуретик, то это уже неконтролируемая РАГ. Если же не удается достигнуть целевого АД, несмотря на прием пяти и более антигипертензивных препаратов, включая спиронолактон, то такая АГ была выделена в отдельный крайний фенотип неконтролируемой АГ, получившей название «рефрактерная АГ».

Предполагается, что для рефрактерной АГ наиболее вероятна нейрогенная этиология (симпатическая гиперактивация), тогда как для неконтролируемой резистентной АГ свойственен объем-зависимый механизм повышения АД. Это подтверждает тот факт, что, по данным ряда работ, уровень альдостерона у пациентов с РАГ и рефрактерной АГ был сопоставимым [166, 167], несмотря на большую частоту применения спиронолактона при рефрактерной АГ, что свидетельствует об утрате его антигипертензивной эффективности. Поэтому больные рефрактерной АГ могут иметь лучший антигипертензивный ответ на ренальную денервацию среди всех больных с резистентной АГ. Закономерно, что пациенты с рефрактерной АГ отличаются от пациентов с неконтролируемой РАГ более высокой частотой поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений [167, 327]. При этом, согласно одним исследованиям, СД относится к факторам риска развития рефрактерной АГ [118], тогда как в других работах этот факт не нашел своего подтверждения [327]. Тем не менее, вопросы, касающиеся клинических особенностей больных с сочетанием рефрактерной АГ и СД, остаются открытыми.

#### **1.4 Симпатическая ренальная денервация как способ лечения резистентной АГ**

Сложности в лечении больных РАГ, ассоциированной с СД, обосновывают необходимость поиска новых эффективных технологий снижения АД.

Современная схема лечения РАГ предусматривает назначение антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), однако приверженность к лечению данной группой препаратов остается крайне низкой вследствие большого количества побочных эффектов [313], в том числе обусловленных гиперкалиемией, особенно при их сочетании с ИАПФ или сартанами [458]. Кроме того, нельзя не признавать и тот факт, что почти 20% пациентов не готовы к пожизненному приему препаратов, и около половины больных лишь частично привержены к терапии, что подчеркивает необходимость альтернативных вариантов лечения [219, 475].

Чрезвычайно важную роль в развитии и закреплении РАГ играют симпатические нервные окончания, локализованные в адвентиции почечных артерий. Поэтому разрушение этих волокон является патогенетически обоснованным немедикаментозным способом лечения РАГ, заключающимся в локальном воздействии на один из компонентов симпатической нервной системы. За последнее десятилетие ренальная денервация прошла непростой путь от воодушевленного энтузиазма до внезапного разочарования с последующим осторожным возобновлением интереса к этой процедуре. После получения результатов ряда обсервационных (Symplicity HTN-1; EnligHTN I и REDUCE-HTN) [273, 419, 492] и одного рандомизированного исследования (Symplicity HTN-2) [181, 420, 421], показавших значимое снижение АД, ренальная денервация была признана прорывом в терапии лидирующей причины сердечно-сосудистой смертности. Отсутствие очевидного преимущества ренальной денервации по сравнению с процедурой ее имитации в исследовании SYMPLICITY HTN3 [106] существенно снизило перспективы ее клинического применения, но мотивировало к дальнейшему изучению [2, 11, 18, 53, 64, 71, 74, 83, 251, 304]. В результате три шэм-контролируемых исследования продемонстрировали клинически значимое снижение АД [98, 252, 451]. Тем не менее, вопросы, касающиеся эффективности и безопасности ренальной денервации у больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа, особенно в отдаленном периоде наблюдения, остаются открытыми. Большинство исследований

свидетельствует о том, что эффективное снижение АД после ренальной денервации достигается далеко не у всех больных, и число респондеров, т. е. пациентов со значимым снижением систолического АД (САД) (более чем на 10 мм рт. ст. от исходных значений), по разным данным, составляет от 60 до 85% [2, 18, 64, 440], что определяет важность поиска предикторов эффективности ренальной денервации. Среди наиболее обсуждаемых предикторов хорошего ответа на ренальную денервацию следует отметить уровень офисного АД  $\geq 180$  мм рт.ст. и число аблаций [251], исходное снижение спонтанной барорефлекторной чувствительности, повышенный индекс массы тела [101], количество принимаемых антигипертензивных препаратов [390], а также некоторые биохимические маркеры эндотелиальной функции [163]. Однако эти данные носят единичный, порой противоречивый характер и не содержат ответа на вопрос, насколько указанные предикторы могут быть приемлемы для больных с СД.

### **1.5 Плейотропные и органопротективные эффекты ренальной денервации**

Как известно, симпатическая гиперактивация является одним из значимых факторов, способствующих нарушению углеводного обмена, что объясняет частое сочетание АГ и СД. Негативное влияние гиперсимпатикотонии реализуется через стимуляцию глюконеогенеза в печени, периферическую вазоконстрикцию с нарушением утилизации глюкозы в мышцах, развитие инсулинорезистентности и хронической гиперинсулинемии [308]. Гиперинсулинемия в свою очередь вызывает дополнительную задержку натрия и гиперальдостеронемию, повышение тонуса симпатической нервной системы (СНС) и еще большее возрастание уровня АД [308], а гиперпродукция альдостерона усиливает глюконеогенез, блокирует сигнальные пути инсулина в печени и в периферических тканях, что усиливает инсулинорезистентность [201]. Кроме того, гиперсимпатикотония активизирует работу глюкозо-натриевого котранспортера 2-го типа (SGLT2) в проксимальных почечных канальцах, ответственного за реабсорбцию 90% глюкозы [383]. Среди других механизмов развития инсулинорезистентности при гиперсимпатикотонии следует отметить

повышение продукции провоспалительных цитокинов и адипокинов, которые, подобно альдостерону, изменяют метаболизм глюкозы в жировой, мышечной тканях и печени и приводят к инсулинорезистентности [187, 330, 356, 504]. Учитывая значимую роль СНС в развитии АГ, нарушений углеводного обмена и в поражении органов-мишеней, уменьшение симпатической активности можно рассматривать в качестве самостоятельной патофизиологически обоснованной цели лечения у пациентов с сочетанием СД и АГ. Более того, учитывая тот факт, что от 33 до 49% пациентам не удастся нормализовать уровень гликемии и АД [170], а одновременное достижение целевых значений АД и HbA1c в реальной практике имеет место всего у 8% пациентов, мероприятия, способные одновременно повлиять на эти два фактора, представляются весьма привлекательными с точки зрения повышения эффективности терапии и увеличения приверженности к ней. Однако сведения о плеiotропных эффектах, особенно касающиеся возможности улучшения гликемического контроля после ренальной денервации, также весьма противоречивы [303, 317, 326, 383, 490], что может быть связано с издержками технического характера, не обеспечивающими полноту симпатической денервации почек.

Кроме того, к ожидаемым благоприятным результатам снижения симпатического тонуса можно отнести широкий спектр плеiotропных эффектов, среди которых следует отметить улучшение функционального состояния сосудистого эндотелия, снижение степени хронического субклинического воспаления и выраженности сосудистого фиброза [127]. Однако данных по этому вопросу для больных РАГ в сочетании с СД к настоящему времени по-прежнему крайне мало.

Недостаточно изученными до настоящего времени остаются также органопротективные возможности ренальной денервации у больных РАГ, ассоциированной с СД. Согласно современным представлениям наличие цереброваскулярной патологии у больных СД ассоциируется с преобладанием тонуса СНС [24], которая принимает непосредственное участие в регуляции мозгового кровотока [114], в том числе вследствие вовлечения ренин-

ангиотензиновой системы и усиления оксидативного стресса [264]. Поэтому ренальная денервация как симпатолитическая процедура может оказывать благоприятное влияние на структурно-функциональное состояние головного мозга. Несмотря на это, вопросы о церебропротективных эффектах ренальной денервации у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, в том числе возможности данного метода замедлять или предупреждать развитие атрофии головного мозга остаются открытыми.

Влияние ренальной денервации на массу миокарда у селективной группы больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, до настоящего времени также оставалось неизученным. Как известно, патогенез ГЛЖ у больных РАГ с СД имеет свои особенности, обусловленные более выраженными процессами симпатической гиперактивации, фиброза, системного низкоинтенсивного воспаления, дополнительным влиянием трофических факторов, а также участием инсулина в механизмах реабсорбции натрия и воды с перегрузкой объемом [377]. В связи с этим реализация кардиопротективных эффектов у данной категории больных может иметь принципиальные отличия от больных без СД. Имеющиеся к настоящему времени данные о кардиопротективных эффектах ренальной денервации в большей степени касаются больных РАГ без СД. Согласно ряду выполненных работ у больных РАГ с ГЛЖ после вмешательства отмечается снижение массы миокарда [105, 113, 148, 162, 268, 300, 403] и сохранение этого эффекта в течение 2 лет наблюдения [453, 454]. Однако существуют работы, не подтвердившие такого эффекта [178, 192]. Таким образом, динамика структурно-функционального состояния сердца у селективной группы больных РАГ в сочетании с СД нуждается в дальнейшем изучении.

Данные об изменении эндотелиальной функции после ренальной денервации также достаточно противоречивы и были получены на группах больных РАГ без СД. Так, в исследовании М. Engholma с соавторами [178] значимого изменения микроциркуляции по данным венозной окклюзионной плетизмографии через 6 месяцев после вмешательства отмечено не было. Одним из объяснений этих результатов могла быть недостаточная полнота денервации, так как количество

точек аблаций в этой работе составляло от 5 до 6 с каждой стороны. В другом небольшом исследовании с участием 17 человек (из них 8 больных СД) Н. С. Patel с коллегами значимого улучшения эндотелиальной функции по данным прибора EndoPAT через год после денервации также не обнаружили [365]. Аналогичные результаты через 6 месяцев после ренальной денервации были получены Г. В. Щелковой с коллегами, что авторы связывали с небольшим размером выборки (20 человек, 6 больных СД) [81]. В то же время в работе D. Skultetyova с соавторами, напротив, было документировано значимое увеличение эндотелий-зависимой вазодилатации через полгода после вмешательства [424]. Возможными механизмами улучшения эндотелиальной функции могут быть увеличение продукции оксида азота [174] и снижение симпатической активности [232], поскольку между симпатической гиперактивацией и нарушением функционального состояния эндотелия существует прямая связь [237, 415]. Дополнительное значение для улучшения функционального состояния эндотелия может иметь уменьшение гемодинамической нагрузки на сосудистую стенку [196].

Поскольку развитие РАГ у больных СД ускоряет прогрессирование ХБП и потребность в заместительной почечной терапии [79], особого внимания заслуживают оценка функции почек и нефропротективные аспекты ренальной денервации. Как известно, темпы ухудшения функции почек у данной категории больных напрямую зависят от уровня АД, и снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) в этих случаях может превышать 10 мл/мин/год [99]. Развитие почечной дисфункции повышает риск сердечно-сосудистой патологии в 5–10 раз даже при нормализации АД, и более половины всех смертей больных ХБП обусловлены кардиоваскулярными осложнениями [457]. Согласно современным представлениям существенное значение в развитии гипертензивно-диабетической нефропатии имеет активация РААС, поэтому применение блокаторов этой системы позволяет замедлить прогрессирование почечной дисфункции [54, 215]. Однако, по данным крупного итальянского проспективного исследования с участием 9923 больных СД, наличие РАГ снижало

нефропротективный потенциал фармакотерапии, и успешный контроль АД у данной категории пациентов не замедлял прогрессирование почечной дисфункции [472]. Более того, когда авторы проанализировали почечные исходы в подгруппе больных СД в сочетании с РАГ, имеющих хроническую болезнь почек (n=2778), то оказалось, что нормализация АД у этих пациентов повышала риск достижения конечной точки (в виде снижения рСКФ на 30% за 4 года) на 79% [471]. Примечательно, что у больных с нерезистентной АГ (успешно контролируемой приемом менее четырёх препаратов) такая взаимосвязь отсутствовала. Описанный феномен мог быть отражением несостоятельности механизма почечной ауторегуляции у данной категории больных, а оценка состояния функции почек после симпатической ренальной денервации требует отдельного изучения.

Понимание связи симпатической гиперактивации с повреждением почек привело к формированию новой стратегии в лечении почечной дисфункции, основанной на использовании ренальной денервации [150, 234, 267, 357, 422]. Расширение почечных артерий обеспечивает пропорциональное снижение сосудистого сопротивления и улучшение внутрпочечного кровотока [150, 299], что повышает кислородное обеспечение почечной ткани и восстанавливает ее функциональную активность. Дополнительным положительным эффектом этого вмешательства может быть уменьшение выраженности патологического влияния метаболических и провоспалительных факторов, вызывающих воспаление и фиброз клубочково-канальцевого аппарата. Следует отметить, что данные о благоприятном влиянии ренальной денервации на функцию почек у больных РАГ в сочетании с СД были получены в глобальном регистре ренальной денервации SYMPPLICITY [302]. Однако сбор данных из разных центров с разным операторским опытом снижает ценность этих результатов. Более того, в данном регистре использовалась преимущественно стандартная методика ренальной денервации, при которой радиочастотные аппликации наносятся на проксимальный отдел основной почечной артерии. Вместе с тем при детальном изучении особенностей симпатической иннервации почек оказалось, что

почечные нервы наиболее приближены к стенке артерии в дистальных сегментах [398], поэтому было вполне закономерным, что дистальная методика денервации, применяемая в НИИ кардиологии г. Томска с 2012 г., в большей степени снижает уровень спилловеров норэпинефринов почек [231] и, следовательно, способна оказывать более выраженное нефропротективное действие. Тем не менее, следует признать, что дистальная методика денервации почечных артерий может повышать риск почечного повреждения. Этот риск обусловлен выраженным снижением АД, которое на фоне структурно-функциональных изменений почек и нарушения почечной ауторегуляции [122] может вызвать нескомпенсированное уменьшение почечной перфузии, тканевую гипоксию и уменьшение клубочковой фильтрации. Кроме того, расширение просвета почечных артерий может повысить гемодинамическую нагрузку на патологически измененные нефроны. К тому же, вазодилатация мелких артерий и снижение сосудистого сопротивления ограничивают способность артериальной стенки демпфировать пульсовые колебания, что на фоне характерной для диабета повышенной сосудистой жесткости может облегчать трансмиссию пульсовых колебаний на клубочки и повышать их баротравму. Реализация механизма обратной тубулогломерулярной связи, заключающейся в вазоконстрикции, приносящей артериолы в ответ на усиление натрийуреза, может служить дополнительным фактором снижения скорости клубочковой фильтрации после ренальной денервации. Тем не менее, степень реализации этого феномена после вмешательства остается неизученной. Кроме того, следует принимать во внимание факт близкого к почке воздействия радиочастотной энергии, а также глубокого введения контраста в сегментарные артерии, что может повышать риск физического повреждения почки и контраст-индуцированной нефропатии. Поэтому безопасность ренальной денервации у больных РАГ в сочетании с СД не столь очевидна, а нефропротективная эффективность нуждается в дальнейшем изучении.

Таким образом, изучение особенностей структурно-функционального состояния органов-мишеней и их изменений после ренальной денервации во взаимосвязи с динамикой комплекса биохимических показателей открывает

принципиально новые возможности для более углубленного понимания патогенетических механизмов формирования кардиоваскулярных осложнений. При этом выявление механизмов, связанных с повреждением органов-мишеней у данной категории больных, может стать основой таргетного лечения с целью снижения частоты кардиоваскулярных осложнений.

### **1.6 Возможности ренальной денервации при рефрактерной АГ**

Еще одним совершенно не изученным вопросом остается эффективность ренальной денервации у больных СД в сочетании с рефрактерной АГ, характеризующейся утратой антигипертензивной эффективности и невозможностью достижения контроля АД, несмотря на прием пяти и более классов антигипертензивных препаратов, включая длительно действующие тиазидные диуретики и АМКР [166]. Однако если рефрактерная гипертония в действительности имеет преимущественно нейрогенную этиологию, симпатическая ренальная денервация у данной категории больных должна сопровождаться выраженным антигипертензивным эффектом. Вместе с тем, эта гипотеза не подтверждена результатами клинических исследований.

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о том, что вопросы, касающиеся клинических особенностей различных форм АГ у больных СД 2-го типа в зависимости от качества контроля АД, до настоящего времени остаются открытыми. Недостаточно изучены закономерности поражения органов-мишеней при сочетании РАГ и СД, а также возможности ренальной денервации как способа локального воздействия на симпатoadреналовую систему вызывать обратное развитие поражений органов-мишеней и оказывать благоприятное влияние на комплекс метаболических, воспалительных и профибротических нарушений у данной категории больных. По-прежнему актуальна проблема выявления предикторов эффективности ренальной денервации и поиска идеального «пациента» на это вмешательство. Имеющиеся пробелы знаний обусловили планирование и проведение данного диссертационного исследования.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа была выполнена в отделении артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ в соответствии с принципами Хельсинской декларации и одобрена Локальным Этическим комитетом. Основу диссертационного исследования составили результаты двух исследований: одномоментного сравнительного и проспективного интервенционного исследования эффективности и безопасности ренальной денервации, в рамках которого было проведено двойное слепое сравнительное исследование двух методов ренальной денервации.

### **2.1 Клиническая характеристика обследованных больных**

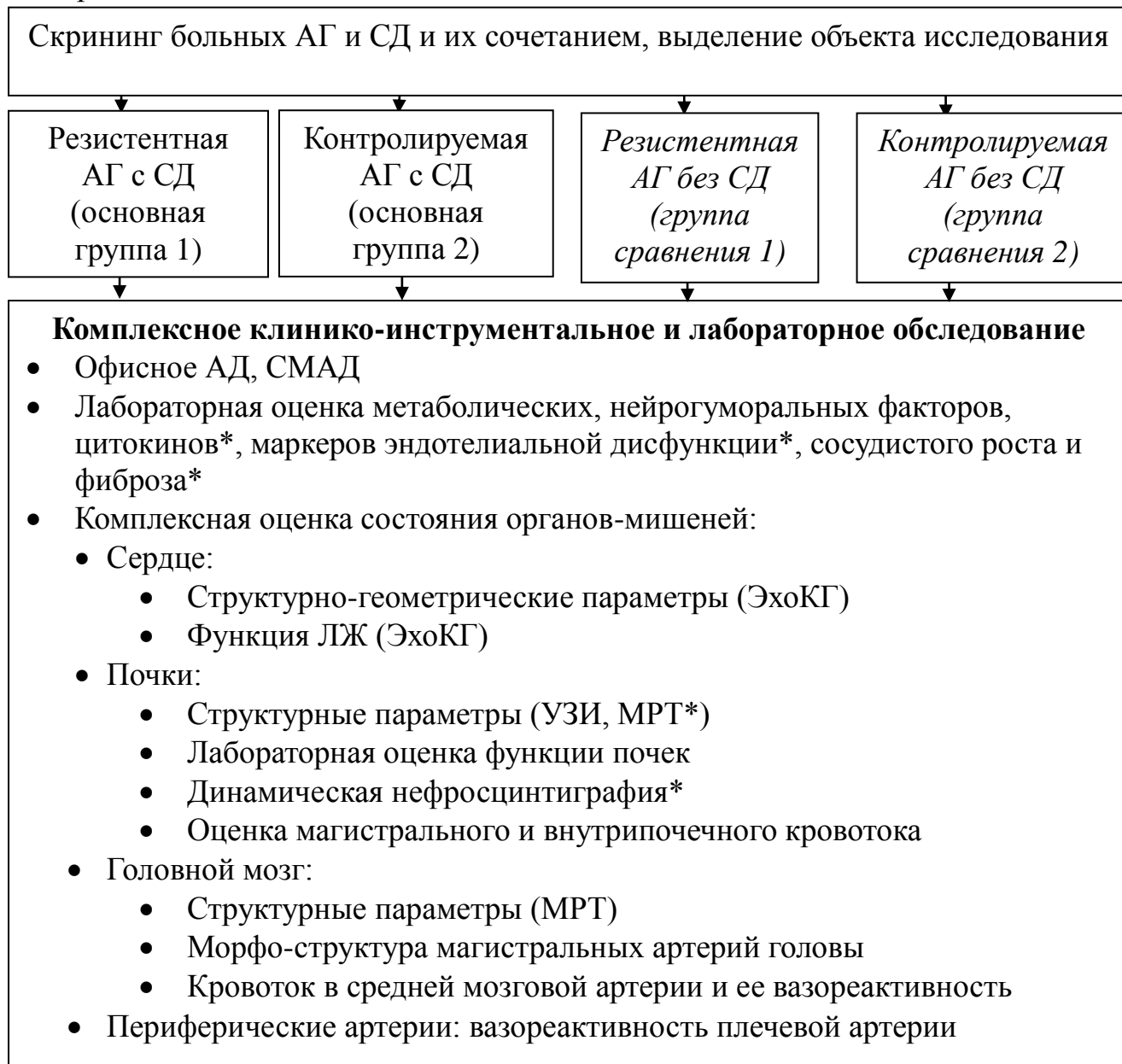
Набор пациентов проводился на базе отделения артериальных гипертензий (руководитель – д-р мед. наук, профессор Виктор Федорович Мордовин) НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН (директор – академик РАН Сергей Валентинович Попов).

В исследование включено 333 пациента в возрасте 40–75 лет, из них: 74 больных РАГ, ассоциированной с СД (основная группа 1), 96 пациентов с контролируемой АГ в сочетании с СД 2-го типа (основная группа 2), 119 больных РАГ без СД (группа сравнения 1) и 44 больных контролируемой АГ без СД (группа сравнения 2). Данные пациентов с контролируемой АГ набраны из числа больных, закончивших исследования по изучению эффективности 6-месячной терапии различными классами антигипертензивных препаратов с использованием одного-двух антигипертензивных средств на базе отделения артериальных гипертензий НИИК и достигших целевой уровень АД.

### **2.2 Дизайн исследования**

Алгоритм обследования больных и дизайн исследования представлены на рисунке 2.2.1. Эффективность ренальной денервации изучена по результатам проспективных интервенционных исследований, зарегистрированных на сайте

ClinicalTrial.gov (NCT02667912 и NCT01499810). Скрининг пациентов – участников исследования ренальной денервации проходил с марта 2010 г. по декабрь 2018 г.



Примечания: \* – выполняется только у больных РАГ; СМА – средняя мозговая артерия.

Рисунок 2.2.1 – Алгоритм обследования больных основной и контрольных групп

В группе РАГ, ассоциированной с СД, все вышеперечисленные исследования выполнялись через 6 месяцев, 1 и 2 года после вмешательства, для МРТ головного мозга дополнительно проанализированы данные через 3 года.

**2.3 Критерии включения и невключения пациентов в исследование, критерии исключения**

*Общие критерии включения*

- Лица обоего пола от 18 до 80 лет.
- Подписанное информированное согласие.

*Общие критерии невключения в исследование*

- Отказ от участия в исследовании.
- Симптоматические АГ.
- Тяжелое течение СД,  $HbA1c > 10\%$  (для больных СД).
- СД 1-го типа.
- $pСКФ < 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.
- Беременность.
- Наличие признаков обострения хронической ИБС (острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия).
- Перенесенные менее года назад острые сосудистые осложнения, нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность выше 2 ФК (NYHA), тяжелые сопутствующие заболевания.
- Прием препаратов, влияющих на уровень АД (нестероидных противовоспалительных средств, симпатомиметиков, оральных контрацептивов и др.).
- Аллергические реакции на используемые диагностические и лечебные препараты.
- Любые другие клинически значимые заболевания, препятствующие участию в исследовании (по оценке исследователя).

*Критерии включения для больных резистентной АГ*

- Офисное систолическое АД  $\geq 140$  мм рт. ст. на фоне не менее трех антигипертензивных препаратов, включая диуретик.

*Критерии исключения для больных РАГ*

- Среднесуточное систолическое АД  $< 135$  мм рт. ст. (СМАД).
- Значимый стеноз почечных артерий.
- Диаметр почечной артерии менее 3 мм.

*Критерии включения для больных контролируемой АГ*

- Офисное АД<140/85 мм рт. ст. на фоне терапии одним-тремя антигипертензивными препаратами.

*Критерии невключения для больных контролируемой АГ*

- АД>140 мм рт.ст., кризовое течение АГ.
- Наличие неврологической симптоматики, черепно-мозговых травм и нейроинфекций в анамнезе, острых нарушений мозгового кровообращения и транзиторных ишемических атак вне зависимости от срока давности.

*Общие критерии исключения*

- Нарушение протокола исследования и отказ пациента от участия в исследовании.

**Критерии РАГ** – уровень офисного АД >140/90 на фоне длительного (не менее полугодового) приема трех и более препаратов в максимальных дозах (один из которых – диуретик) и проведения комплекса немедикаментозных мероприятий.

**Критерии рефрактерной АГ** – уровень офисного АД >140/90 на фоне длительного (не менее полугодового) приема пяти и более препаратов в максимальных дозах, включая длительно действующий тиазидоподобный диуретик и спиронолактон, а также на фоне проведения комплекса немедикаментозных мероприятий.

**Критерии контролируемой АГ (КАГ)** – достижение целевого уровня АД на фоне терапии одним-тремя антигипертензивными препаратами.

## **2.3 Методы исследования**

### **2.3.1 Клинические методы исследования**

Со всеми пациентами, включенными в исследование, проводили следующие мероприятия.

1. Опрос для выявления жалоб, связанных с повышением АД.

2. Сбор анамнестических данных, включавших сведения о продолжительности АГ и СД, уровне АД за последние несколько лет, схемах антигипертензивного и сахароснижающего лечения, наличии традиционных факторов сердечно-сосудистого риска. Кроме того, анализировали сопутствующую терапию, способную влиять на уровень АД (прием нестероидных противовоспалительных средств, симпатомиметиков, оральных контрацептивов).

Приверженность к терапии (включая информацию о количестве и классах препаратов, регулярности приема) оценивали по данным опроса.

3. **Физикальное обследование:** внешний осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация.

4. **Определение антропометрических показателей** – рост и вес, на основании которых рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле:

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

Значения ИМТ интерпретировали следующим образом: 25–29,9 – избыточная масса тела, 30–34,9 – ожирение 1 степени, 35–39,9 – ожирение 2 степени, более 40 – ожирение 3 степени.

Окружность талии (ОТ) измеряли сантиметровой лентой на половине расстояния от нижнего края последнего ребра до переднего верхнего гребня подвздошной кости в положении стоя. Критериями абдоминального ожирения считали  $\text{ОТ} \geq 102$  см у мужчин и  $\text{ОТ} \geq 88$  см у женщин.

### 2.3.2 Лабораторные методы исследования

Всем пациентам на базе клинично-диагностической лаборатории НИИ кардиологии (руководитель – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник Т. Е. Сулова) 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.

Для лабораторных тестов образцы крови брали из локтевой вены утром натощак после 12-часового голодания стандартным способом. Перед забором

образцов крови у пациентов исключались островоспалительные состояния и прием противовоспалительных препаратов. Кровь забирали в пластиковую пробирку без стабилизатора. После центрифугирования (10 мин при 1000 оборотов/мин) отбирали 1 мл сыворотки. До момента определения лабораторных показателей образцы хранили при температуре -20° С.

**Уровень креатинина** крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab и выражали в мкмоль/л. СКФ рассчитывалась по формуле СКD-EPI (on-line на сайте <http://mdrd.com/>).

**Уровень глюкозы** крови определяли в плазме венозной крови ферментным (глюкозооксидазным) методом (наборы BIOCON, Germany). Концентрацию выражали в ммоль/л. Гликемия у больных СД определялась дважды: утром до еды и через 2 часа после завтрака (стол №9).

Количественное определение биохимических показателей осуществлялось методом иммуноферментного анализа согласно инструкциям производителей.

**Уровень инсулина и С-пептида** в сыворотке крови определяли методом ИФА (наборы фирмы «Монобайд Инк», США). Уровень инсулина выражали в мкЕД/мл, С-пептида – в нг/мл. На основании базальных значений гликемии вычисляли индекс инсулинорезистентности **НОМА-IR** по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак} \times \text{инсулин натощак} / 22,5 \quad (2)$$

Уровень гликозилированного гемоглобина (**НbA1c**) определяли ионообменным способом (наборы BIOCON, Germany), его содержание НbA1c выражали в процентах от общего гемоглобина.

Уровень **инсулиноподобного фактора роста** определяли наборами «IGF-1 ELISA Kit», Immunodiagnosics Systems Ltd (IDS Ltd), Германия. Результаты измерения выражали в мкг/мл.

**Содержание трансформирующего фактора роста бета-1** определяли набором TGF-β Platinum ELISA, eBioscience, Австрия. Результаты измерения выражали в мкг/мл.

Растворимые молекулы внутриклеточной адгезии (**sICAM-1**) и ростовой фактор дифференциации-15 (**GDF-15**) в сыворотке крови определяли методом

мультиплексного иммуноанализа с использованием системы FLEXMAP 3D Luminex Corporation и диагностической панели Human Cardiovascular Disease Panel 2 (Merck KGaA, Milliplex; Darmshdadt). Диапазон нормальных значений для sICAM – 40-174 (95) нг/мл для GDF-15 – 270-1263 пг/мл.

Уровень **активного 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 25–315 пг/мл.

Уровни **лептина, резистина, адипонектина** определяли наборами Mediagnost (Германия); диапазон нормальных значений для лептина зависит от индекса массы тела (ИМТ) и пола и при ИМТ <25 составляет 2,0–5,6 нг/мл для мужчин и 3,7–11,1 для женщин; для ИМТ от 25 до 29 у мужчин – <23 нг/мл, у женщин – менее 44,6 нг/мл, для ИМТ 35–40 у мужчин <86 нг/мл и <108 у женщин; медиана и межквартильный размах нормальных значений для резистина 6,93 нг/мл [3, 13, 14, 60]; средний уровень адипонектина 8,3 мг/мл.

Содержание матриксной металлопротеиназы 2-го типа (**ММП-2**) определяли наборами производства R&D Systems (США), содержание тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1-го типа (**ТИМП-1**) и матриксные металлопротеиназы 9-го типа (**ММП-9**) определяли наборами 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.

**BNP фрагмент EIA** и уровень **высококочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ)** определяли наборами Biomerica (Германия). Медиана BNP у здоровых лиц составляет 0,392 нмоль/л; нормальный уровень СРБ – 0,068–8,2 мг/л.

Предшественник предсердного натрийуретического пептида (**pro-ANP**) определяли наборами Biomedica, Австрия. Результаты измерения выражали в нмоль/л.

**Асимметричный диметиларгинин** определяли наборами Immunodiagnostik AG (Германия), нормальные значения – 0,26–0,64 мкмоль/л.

Уровень **цистатина С** определяли наборами Bio Vendor (Чехия), референсные значения у женщин 650–850 нг/мл, у мужчин 740–1000 нг/мл.

Содержание провоспалительных цитокинов крови (концентрацию фактор некроза опухоли альфа (**ФНО $\alpha$** ), интерлейкинов 1-бета, 6, 10 (**ИЛ-1 $\beta$** , **ИЛ-6**, **ИЛ-10**)) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью специализированных тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Измерение оптических плотностей, построение калибровочных графиков, оценку и учет результатов количественного содержания всех определяемых показателей проводили с помощью микропланшетного ридера Infinite F50 и программного обеспечения Magellan Tracker (Австрия).

В суточной моче, собираемой пациентами в течение 24 часов, определяли **суточную экскрецию белка, ионов калия и натрия** количественным методом на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab. Метанефрины и норметанефрины в суточной моче определяли методом иммуноферментного анализа, предназначенного для количественного определения химически модифицированного эпинефрина и норэпинефрина в моче (ИФА, набор IBL International). За норму принималось значение содержания метанефринов 25–312 мг/сут, норметанефринов – 30–440 мг/сут.

**Суточную экскрецию альбумина** определяли иммунотурбодиметрическим методом с использованием полуавтоматического биохимического анализатора FP-900 и стандартных наборов фирм RANDOX (Англия) и ORGenTec Diagnostika.

Измерение оптических плотностей, построение калибровочных графиков, оценку и учет результатов количественного содержания всех определяемых показателей проводили с помощью микропланшетного ридера Infinite F50 и программного обеспечения Magellan Tracker (Австрия).

### **2.3.3 Инструментальные методы исследования**

Полное комплексное инструментальное обследование пациентов осуществлялось при сотрудничестве с лабораториями НИИ кардиологии.

### **2.3.3.1 Аускультативно-осциллометрическое измерение АД и ЧСС**

Измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) состояло из оценки данных офисного измерения и амбулаторного мониторинга АД.

#### ***Общие правила измерения офисного измерения АД***

АД измеряли согласно современным рекомендациям (в положении больного сидя после 5 мин отдыха, с расположением руки на столе, на уровне сердца; манжету накладывали на плечо, нижний край манжеты был на 2 см выше локтевого сгиба). До измерения АД за 1 ч исключались прием кофе и крепкого чая, за 30 минут – курение; прием вазоактивных препаратов отменялся. Выбор размера манжеты определялся размером руки (с охватом раздуваемой частью не менее 80% плеча): перед началом измерения проводили проверку и калибровку прибора. АД измеряли на каждой руке. При документированной разнице показателей между правой и левой руками в дальнейшем для измерения выбиралась рука с бóльшим уровнем АД, на которой АД измеряли трижды. За контрольное значение считали среднее из двух последних измерений.

#### ***Суточное мониторирование АД***

Суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли системами автоматического измерения АВРМ-04 (Meditech, Венгрия) и ВpLab (ООО «Петр Телегин», Россия), основанными на осциллометрическом методе. Исследование проводили на плечевой артерии одной руки в течение 24 ч с интервалами в 15 мин днем и 30 мин в ночное время. Временной период сна и бодрствования устанавливали с учетом индивидуального режима пациента. Каждое измерение АД сопровождалось измерением ЧСС. Во время проведения СМАД пациенты принимали все антигипертензивные препараты в обычном режиме, вели привычный образ жизни без какого-либо ограничения физической активности. В исследование включались протоколы СМАД с процентом успешных измерений >80.

Учитывали следующие показатели:

– среднесуточное систолическое и диастолическое АД (САД-24 и ДАД-24), рассчитанные как средние значения всех САД и ДАД, зафиксированных

прибором за сутки; среднедневное САД и ДАД – среднее значение всех САД и ДАД за период бодрствования; средненочное САД и ДАД – среднее АД за период сна; среднесуточное, среднедневное и средненочное пульсовое АД (ПАД) как разница между средними значениями САД и ДАД за исследуемый период времени;

– среднесуточное, среднедневное и средненочное ЧСС, рассчитанное как среднее значение всех измерений ЧСС за сутки, день и ночь;

– вариабельность АД – физиологические колебания АД в течение суток, рассчитывали как стандартное отклонение от среднего значения АД отдельно для САД и ДАД за сутки, а также в дневное и ночное время;

– вариабельность САД, ДАД, ПАД и пульса за соответствующий период. Высокой вариабельностью для САД в дневное и ночное время считали значения более 15 мм рт. ст., для ДАД в дневной период – более 14 мм рт. ст. и в ночной период – более 12 мм рт. ст. [3].

Суточный индекс (СИ) рассчитывали по формуле:

$$\text{СИ} = 100\% \times ((\text{АДд} - \text{АДн}) / \text{АДд}) \quad (3)$$

где АДд – среднее АД в период бодрствования, АДн – среднее АД в период сна.

На основании значений СИ больных делили на «дипперов» (СИ>10–20%), «нон-дипперов» (СИ>0–10%), «обратных дипперов» (или «найт-пикеров, так называемая «ночная гипертензия») (СИ≤0%) и экстремальных «дипперов» (СИ>20%).

Критерием эффекта «белого халата» считали различие между офисным и среднесуточным САД/ДАД > 20/10 мм рт. ст.

Индекс времени (ИВ, нагрузка давлением) – процент времени, в течение которого АД превышает диапазон критических значений (днем – 140/90 мм рт. ст., ночью – 120/80 мм рт. ст.) за соответствующий временной период (сутки, день, ночь).

### 2.3.3.2 Эхокардиографическое исследование

Эхокардиографическое исследование проводилось на базе отделения функциональной и ультразвуковой диагностики НИИ кардиологии (руководитель – д-р мед. наук, профессор А. А. Соколов) с использованием аппаратов экспертного класса в М, В и доплер-режимах. Эхо-КГ выполняли всем пациентам исходно и на последующих этапах наблюдений. По стандартизированному протоколу измеряли и рассчитывали параметры стенок ЛЖ, размеры полостей и показатели внутрисердечной гемодинамики: конечный диастолический (КДО) и систолический (КСО) объемы ЛЖ, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. КДО и КСО измеряли в В-режиме из верхушечного доступа в двух- и четырехкамерных позициях (метод Симпсона).

ФВ рассчитывали как отношение ударного объема (УО) к КДО, выраженное в процентах:

$$\text{ФВ} = \text{УО} / \text{КДО} \times 100, \% \quad (9).$$

Расчет массы миокарда (ММ) ЛЖ проводили по формуле В. L. Troy и соавторов в модификации R. V. Devereux и соавторов:

$$\text{ММ ЛЖ} = 0,8 \times [1,04 \times (\text{МЖП} + \text{КДР} + 3\text{С ЛЖ})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6, \quad (4)$$

где МЖП – толщина межжелудочковой перегородки в фазу диастолы, 3С ЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ в фазу диастолы, КДР – конечный диастолический размер ЛЖ.

Оценивали структурно-функциональные изменения сердца по размеру ЛП (норма 30–45 мм), ММ и индексу массы миокарда (ИММ) левого желудочка, который рассчитывался по формуле:

$$\text{ИММ} = \text{ММ} / \text{ППТ}, \quad (5)$$

где ММ – масса миокарда левого желудочка; ППТ – площадь поверхности тела.

Площадь поверхности тела (ППТ) вычисляли по формуле:

$$\text{ППТ} = 0,0072 * \text{вес(кг)}^{0,425} * \text{рост(см)}^{0,725} \quad (6)$$

Показатели объема ЛП, КДО, КСО, УО, ММ ЛЖ индексировали к площади поверхности тела.

Диастолический миокардиальный стресс (ДМС) ЛЖ рассчитывали по формуле:

$$\text{ДМС} = \text{ДАД} \times \text{КДР ЛЖ} / 4 \times \text{ЗС ЛЖ диаст.} \times (1 + \text{ЗС ЛЖ диаст.} / \text{КДР ЛЖ}), \text{ дин/см}^2, \quad (7)$$

где диаст. – диастолический, ДАД – диастолическое АД, КДР – конечный диастолический размер ЛЖ, ЗС ЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ.

Внутримиокардиальное напряжение (ВМН) – показатель уровня нагрузки на миокард в систолу – определяли по формуле С. Е. Racile (1976):

$$\text{ВМН} = \text{АДср} \times \text{КДР} / 2 \times \text{ЗС ЛЖд} \times [1 - \text{КДР} / (8 \times (\text{КДР} - \text{МЖПд}))], \quad (8)$$

где АДср – среднее артериальное давление (мм рт. ст.), КДР – конечный диастолический размер ЛЖ, ЗС ЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ.

Среднее давление рассчитывали по формуле:

$$\text{АДср} = (\text{САД} - \text{ДАД}) / 3 + \text{ДАД}, \quad (9)$$

где САД – систолическое артериальное давление (мм рт. ст.), ДАД – диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.).

В связи с отсутствием данных по систолической толщине задней стенки ЛЖ расчет систолического миокардиального стресса не проводился.

Для оценки центральной гемодинамики рассчитывали общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), удельное периферическое сопротивление сосудов (УПСС) и минутный объем крови (МОК).

ОПСС, дин $\times$ с/см<sup>-5</sup> – это сопротивление артериол (резистивных сосудов) току крови (его величина определяется степенью проходимости прекапиллярного русла), которое рассчитывали по формуле:

$$\text{ОПСС} = \text{АДср} \times 1333 \times \text{Т} / \text{МОК}, \quad (10)$$

где АДср – среднединамическое давление, мм рт. ст.; 1333 – коэффициент для перевода АДср из мм рт. ст. в дины, Т – 60 сек; дин $\times$ с/см<sup>-5</sup>.

УПСС рассчитывали по формуле:

$$\text{УПСС} = \text{АДср} / \text{СИ}, \quad (11)$$

где АДср – среднединамическое давление, мм рт. ст., СИ – сердечный индекс.

**Гипертрофию ЛЖ** диагностировали при наличии двух или трех ее признаков: ТМЖП ЛЖ и/или ТЗС ЛЖ в конце диастолы – 11 мм и более и индекс ММ ЛЖ  $\geq 95$  у женщин и  $\geq 115$  у мужчин.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по кардиоваскулярной визуализации от 2017 г. [369] расчет ИММ ЛЖ с индексацией на ППТ у лиц с ожирением или избыточной массой тела может приводить к недооценке ГЛЖ, и индексирование по росту, возведенному в степень 2,7 или 1,7, у данной категории больных имеет преимущества как в отношении определения частоты гипертрофии ЛЖ, так и для сердечно-сосудистого прогноза. В связи с этим для диагностики ГЛЖ дополнительно рассчитывали ИММ ЛЖ, индексированный на рост в степени 2,7. Критериями ГЛЖ по этой методике считали ИММ  $>47$  г/м<sup>2,7</sup> у женщин и  $>51$  г/м<sup>2,7</sup> у мужчин, **Типы ремоделирования ЛЖ** определяли после расчета относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ:

$$\text{ОТС ЛЖ} = (\text{МЖП} + \text{ЗС ЛЖ}) / \text{КДР ЛЖ}, \quad (12)$$

где МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ЗС ЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, КДР – конечный диастолический размер ЛЖ.

Были выделены 4 традиционные геометрические модели: нормальная геометрия (нет ГЛЖ, ОТС  $\leq 0,42$ ); концентрическое ремоделирование (нет ГЛЖ, ОТС  $> 0,42$ ); 3) концентрическая гипертрофия (есть ГЛЖ, ОТС  $> 0,42$ ) и эксцентрическая гипертрофия (есть ГЛЖ, ОТС  $\leq 0,42$ ).

### 2.3.3.3 Допплерография почечных артерий

Ультразвуковое сканирование с доплеровским исследованием кровотока в магистральных и сегментарных почечных артериях выполняли на базе отделения функциональной и ультразвуковой диагностики НИИ кардиологии (руководитель – д-р мед. наук, профессор А. А. Соколов) с использованием аппарата экспертного класса по общепринятой методике с помощью конвексного монокристалльного датчика 5–1 МГц.

Анализировали скорости кровотока – максимальную систолическую ( $V_{\max}$ ) и конечно-диастолическую ( $V_{\min}$ ), рассчитывали индекс резистивности:

$$RI = (V_{\max} - V_{\min}) / V_{\max}. \quad (13)$$

### 2.3.3.4 Транскраниальная доплерография средних мозговых артерий

Транскраниальную доплерографию средних мозговых артерий (СМА) проводили на аппарате HDI 5000 Sono CT (Philips, Германия) с помощью темпорального датчика 2,5–4 мГц с использованием режима транскраниального сканирования (ТCD) через темпоральный доступ по стандартной методике. Датчик помещали над чешуей височной кости спереди, сверху или за ухом. При этом плоскость сканирования была параллельна основанию черепа. Исследование проводили при положении пациента лежа с поворотом головы в противоположную сторону. Ход исследования регистрировали на видеокассету или магнитооптический диск. Анализ проводили off-line с видеокассеты или с помощью встроенной платы frame-grabber прибора. Определяли линейные скоростные параметры и спектральные характеристики кровотока по СМА: пиковую систолическую скорость кровотока ( $V_{ps}$ , см/с); максимальную конечную диастолическую скорость кровотока ( $V_{ed}$ , см/с); усредненную во времени скорость кровотока ( $V_{mean}$ , см/с); индекс резистентности (RI, резистентный индекс, индекс периферического сопротивления); пульсационный индекс (PI, индекс пульсации, пульсационный индекс).

Для оценки цереброваскулярной реактивности использовали функциональные нагрузки в виде гиперкапнической пробы или пробы с гиповентиляцией (произвольная задержка дыхания в течение минимум 30 с.) и гипокапнической пробы (спонтанная гипервентиляция в течение 30 с.). При гиперкапнической пробе пациентов просили задержать дыхание после нормального вдоха в течение 30 с. или так долго, как они могут, если они не способны выдержать 30 с. полностью (минимум 20 с.). Среднюю скорость кровотока записывали сразу после окончания задержки дыхания. Индекс гиперкапнии, или коэффициент реактивности на гиперкапническую нагрузку ( $K(+)$ ), отражающий резерв вазодилатации, рассчитывался из этих данных как процентное увеличение средней скорости в СМА, зарегистрированной при

задержке дыхания, деленной на секунды задержки дыхания. Расчет коэффициента реактивности на гипокапнию ( $K(-)$ ), отражающий резерв вазоконстрикции, осуществляли по отношению изменения пиковой скорости кровотока в ответ на провоцирующий стимул к исходному значению, выраженному в процентах [314].

$$K(+)= ((V_{\text{СМА}} [\text{гиперкапния}] - V_{\text{СМА}} [\text{покой}]) / V_{\text{СМА}} [\text{покой}] \times 100) / T, \quad (14)$$

где  $K(+)$  – коэффициент гиперкапнии;  $V_{\text{СМА}}$  – усредненная скорость в СМА;  $T$  – время задержки дыхания в секундах.

$$K(-)= (V_{\text{СМА}} [\text{гипервентиляция}] - V_{\text{СМА}} [\text{покой}]) / V_{\text{СМА}} [\text{покой}] \times 100, \quad (15)$$

где  $K(-)$  – коэффициент гипокапнии;  $V_{\text{СМА}}$  – усредненная скорость в СМА.

Нормальной реакцией на гиперкапнию считали значения  $K(+)>60\%$ , тогда как нормальной реакцией на гипокапнию считали снижение средней линейной скорости кровотока на 20% и более от исходных значений.

Полный спектр вазодилатации – цереброваскулярный резерв (ЦВР) (процент изменения пиковой скорости кровотока в СМА от гиперкапнии до гипервентиляции) – рассчитывали по формуле:

$$\text{ЦВР}=100 \times (V_{\text{СМА}} [\text{гиперкапния}] - V_{\text{СМА}} [\text{гипервентиляция}]) / V_{\text{СМА}} [\text{покой}]. \quad (16)$$

Пациенты с выраженной сердечной или легочной патологией, не способные к задержке дыхания или гипервентиляции, а также с асимметрией кровотока более 30% исключались из исследования.

### 2.3.3.5 Исследование вазореактивности плечевой артерии

Изучение эндотелий-зависимой вазодилатации проводилось с использованием пробы с реактивной гиперемией, предложенной D. Celermajer и соавторами, и нитроглицериновой пробы с использованием пробы с реактивной гиперемией [26, 125, 447]. Изменения сосудистого диаметра оценивали в процентах к исходной величине. Нормальной реакцией плечевой артерии условно считали ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного диаметра. Меньшую степень вазодилатации или вазоконстрикцию принято считать патологической реакцией. Дисфункция эндотелия верифицировалась при расширении сосуда на реактивную гиперемию достоверно

меньше, чем на прием нитратов. Прирост скорости кровотока при реактивной гиперемии определяли как отношение скорости в первые 15 с. фазы реактивной гиперемии к исходной скорости.

Дополнительно рассчитывали чувствительность плечевой артерии к изменению механического стимула – напряжения сдвига на эндотелии [26]. Поскольку напряжение сдвига пропорционально произведению расхода жидкости на ее вязкость, повышение скорости кровотока должно, увеличивая напряжение сдвига, вызывать расширение артерии. Напряжение сдвига на эндотелии ( $\tau$ ) вычисляется (в предположении пуазейлевского течения) по формуле:  $\tau=4\eta V/D$  (дин/см<sup>2</sup>), где  $\eta$  – вязкость крови в среднем 0,05 Пз;  $V$  – максимальная скорость кровотока;  $D$  – диаметр артерии. По этой формуле можно вычислить исходное напряжение сдвига на эндотелии ( $\tau_0$ ) и напряжение сдвига на эндотелии при реактивной гиперемии ( $\tau_1$ ):

$$\tau_0=4\eta V_0/D_0, \quad (17)$$

где  $V_0$  и  $D_0$  – исходная скорость кровотока и исходный диаметр плечевой артерии;

$$\tau_1=4\eta V_1/D_1, \quad (18)$$

где  $V_1$  и  $D_1$  – скорость кровотока и диаметр плечевой артерии в первые секунды реактивной гиперемии.

Зная изменение стимула – напряжения сдвига ( $\Delta\tau$ ) – и соответствующее ему изменение диаметра ПА ( $\Delta D$ ), можно вычислить чувствительность ПА к напряжению сдвига, т. е. ее способность к вазодилатации ( $K$ ):

$$K=(\Delta D/D_0)/(\Delta\tau/\tau_0). \quad (19)$$

### 2.3.3.6 Исследования экстракраниальных артерий

Ультразвуковое исследование каротидных артерий выполняли на ультразвуковых диагностических системах экспертного класса, линейным датчиком 5–12 МГц по общепринятым методикам согласно стандартным протоколам (на базе отделения функциональной и ультразвуковой диагностики

НИИ кардиологии, руководитель – д-р мед. наук, профессор А. А. Соколов). Определяли линейные скоростные параметры и спектральные характеристики кровотока (аналогично описанным для СМА), оценивали состояние сосудистой стенки, наличие, локализацию и степень стенозирования артерии, рассчитанную по формуле:

$$CC = (A1-A2)/A1 \times 100\%, \quad (20)$$

где CC – степень стеноза; A1 – максимальная величина площади просвета сосуда; A2 – свободная от патологического образования величина площади в месте максимального сужения просвета. Дополнительно проводили доплеровское исследование кровотока по внутренним сонным артериям согласно стандартным методикам.

### **2.3.3.7 Динамическая нефросцинтиграфия с $^{99m}\text{Tc}$ -пентатехом**

Исследование выполнялось в лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии Томского НИМЦ (руководитель – д-р мед. наук, в. н. с. К. В. Завадовский) у пациентов с РАГ до и после вмешательства на всех сроках наблюдения. Исследование проводят в положении больного сидя, детекторы гамма-камеры устанавливают вплотную к спине. Радиофармпрепарат, тропный к почечным структурам (Пентатех  $^{99m}\text{Tc}$ , «Диамед», Россия), вводят внутривенно в дозе 30–40 мБк (0,8–1,0 мКи) и объеме 1–1,5 мл. Далее получают серии скинтиграмм с изображением почек в различные временные интервалы с формированием кривых «активность – время». Полученные данные интерпретируют визуальным способом, селективно оценивая поглощение и выделение каждой почкой радиофармпрепарата, а также на основе количественных показателей реносцинтиграмм. Время максимального накопления ( $T_{\text{max}}$ ) характеризует фильтрационную способность почек, период полувыведения препарата ( $T_{1/2}$ ) отражает эвакуаторную функцию. Эта методика позволяет оценить отдельное и суммарное функциональное состояние почек, а также их анатомо-топографические особенности. Соотношение максимумов отражает соотношение фильтрационной активности почек относительно друг друга.

### 2.3.3.8 МРТ почек, надпочечников и почечных артерий

МР-исследование проводили в лаборатории магнитно-резонансной томографии НИИ кардиологии ТНИМЦ на магнитно-резонансном томографе Titan Vantage фирмы Toshiba Medical с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла в положении пациента лежа на спине с использованием встроенных и наружных четырех- и восьмиканальных квадратурных катушек с распределенной фазой. Протокол сканирования включал срезы, полученные в T1 FS (TR=153 мс, TE=4 мс) и T2 (TR=7500 мс, TE=91 мс) взвешенных спин-эхо режимах, thk 5–6 мм и sp 0,6 мм, на матрице 256x256 элемента изображения. Режим бесконтрастной МР-ангиографии T-SLIP (TR=5,2 мс; TE=5,6 мс; thk 3 мм и sp 1,5 мм) использовался для визуализации брюшной аорты и ее ветвей, в том числе почечных артерий, с возможностью построения 3D-реконструкции. В качестве контрастного препарата применялся 0,5 М раствор гадодиамида (внутривенное введение в дозировке 0,2 мл на 1 кг массы тела пациента).

Постпроцессинговая обработка изображений проводилась с помощью программного обеспечения e-Film workstation 3.4 (Merge Healthcare, 2010). Длина и ширина почек, толщина коркового и мозгового вещества почек измерялась в T1-ВИ FS в коронарной плоскости, толщина почек измерялась в аксиальной плоскости на уровне ворот почек. Далее по формуле объема эллипсоида вычислялся объем обеих почек (длина × ширина × толщина × 0,53 см<sup>3</sup>), а также объем коркового и мозгового веществ почек в отдельности. Объем надпочечников рассчитывался на аксиальных срезах в последовательности T1-ВИ FS следующим образом: площадь надпочечника на каждом срезе, где он визуализировался, умножалась на толщину среза (thk+sp), далее полученные значения суммировались.

Дополнительно выполняли измерение интенсивности изображений стенок почечных артерий с последующим расчетом индексов усиления (ИУ) (Рисунок 2.3.3.8.1 а, б) в трех точках обеих почечных артерий (ПА) (устье, середина, дистальная часть) до и после введения контраста-парамагнетика, с последующим расчетом ИУ как отношение постконтрастного изображения к исходному:

$$\text{ИУ} = \text{T1-ВИ}_{\text{контрастное}} / \text{T1-ВИ}_{\text{исходное}}, \quad (21)$$

где  $\text{T1-ВИ}_{\text{контрастное}}$  – T1 взвешенного спин-эхо изображения до введения контраста,  $\text{T1-ВИ}_{\text{исходное}}$  – T1 взвешенного спин-эхо изображения после введения контраста.

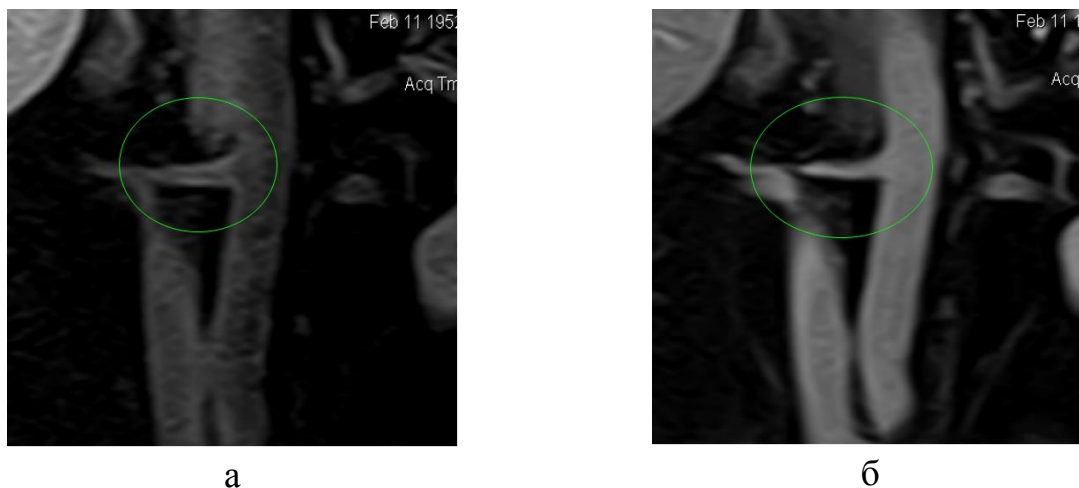


Рисунок 2.3.3.8.1 – Магнитно-резонансная томография брюшной аорты и отходящих от нее почечных артерий в коронарной проекции на T1-ВИ до (а) и после (б) контрастирования. Выделена правая почечная артерия

Для контрастного усиления применяли 0,5 М раствор гадодиамида внутривенно в дозировке 0,2 мл на килограмм массы тела пациента.

### 2.3.3.9 МРТ головного мозга

МРТ проводили на низкопольном МР томографе Magnetom Open (Siemens Medical, сила магнитного поля 0,5 Тесла) (у больных контролируемой АГ) и на высокопольном томографе Vantage Titan (Toshiba Medical), имеющем резистивный магнит с силой магнитного поля 1,5 Тесла (у пациентов с резистентной АГ). Исследование проводили в трех плоскостях: аксиальной, саггитальной и фронтальной, в режимах T<sub>1</sub> и T<sub>2</sub>. T<sub>1</sub> и T<sub>2</sub>-взвешенные изображения получали при использовании импульсной последовательности Spin-Echo. Для T<sub>1</sub>-взвешенных изображений в аксиальной, параллельно орбитомеатальной линии, и сагиттальной плоскостях применяли параметры: TR=450 ms, TE=15 ms, угол α=70°. Параметры изображений в режиме T<sub>2</sub> в аксиальной плоскости были следующими: TR=6000 ms, TE=117 ms. Срезы имели толщину 6 мм. Анализ

изображений заключался в выявлении наличия МРТ-признаков внутричерепной гипертензии, нарушения ликвородинамики и участков цереброваскулярной ишемии, к которым относили фокальные повреждения белого вещества и лакунарные инфаркты. Признаками внутричерепной гипертензии считали повреждение белого вещества в перивентрикулярной области (ПВО) и расширение борозд коры головного мозга.

Нарушение ликвородинамики оценивали по линейным размерам ликворопроводящих структур посредством измерения в аксиальной плоскости в режиме T2 поперечных размеров тел, передних и задних рогов боковых желудочков, тела третьего желудочка и субарахноидального пространства во фронтальных, париетальных и окципитальных областях. Нормальными размерами структур головного мозга принимались данные группы здоровых лиц согласно исследованию Н. Н. Абрамовой [1], в котором в норме ширина боковых желудочков составляла не более 1,5 см, а поперечный размер субарахноидальных пространств не превышал 0,25 см.

Для оценки МРТ-изменений головного мозга применяли балльную систему [65]: при наличии признака присуждался 1 балл, при его отсутствии – 0. Оценка нарушений ликвородинамики складывалась из суммы баллов расширения желудочков и субарахноидальных пространств: 0 – нет нарушений, 1 степень – имеют место расширения боковых желудочков мозга или субарахноидальных пространств, 2 степень – определяются оба вида нарушений. Сумма результатов визуальной оценки наличия повреждения белого вещества в ПВО, расширения борозд, нарушения дифференциации белого и серого веществ определяла балльную выраженность внутричерепной гипертензии. Количественное представление структурного повреждения головного мозга представляло собой суммарный показатель оцененных в баллах нарушения ликвородинамики, внутричерепной гипертензии, а также наличия цереброваскулярных повреждений белого вещества головного мозга. Минимальные проявления структурных повреждений соответствовали 1–3 баллам, умеренные – 4–5 баллам, выраженные изменения – 6–8 баллам.

Для оценки степени распространенности и выраженности повреждения белого вещества (ПБВ) в перивентрикулярной области (ПВО) использовалась пятиступенчатая классификация оценки перивентрикулярного гиперинтенсивного сигнала, предложенная Н. Fukuda, М. Kitani [199]: 0 – нет изменений; 1 степень – «колпаки» только на передних рогах латеральных желудочков на уровне базальных ядер; 2 степень – «колпаки» на обоих передних и задних рогах боковых желудочков или нерегулярный перивентрикулярный гиперинтенсивный сигнал в пределах внутренней (медиальной) половины белого вещества на уровне тел боковых желудочков; 3 степень – распространение сигнала на другую половину белого вещества в любом регионе; 4 степень – вся область белого вещества. Дополнительно измеряли интенсивность МРТ-сигнала в проекции базальных ядер, в частности в головке хвостатого ядра, в таламусе и в скорлупе с двух сторон. В зону измерения не включали лакунарные инфаркты, если они были.

Для оценки атрофии головного мозга рассчитывали индекс Эванса – вентрикуло-краниальный индекс рассчитывали как отношение расстояния между самыми латеральными участками передних рогов (линия А на рисунке 2.3.3.9.1) к максимальному расстоянию между внутренними пластинками костей черепа (линия С на рисунке 2.3.3.9.1). Верхней границей для вентрикуло-краниального индекса 1 у лиц моложе 60 лет считали 0,26 (или 26%); старше 60 лет — 0,29 (или 29%). Значения индекса Эванса  $\geq 0,30$  (или 30%) относили к проявлениям гидроцефалии [19].

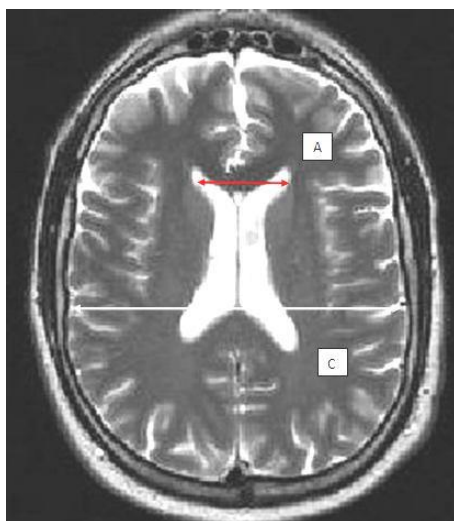


Рисунок 2.3.3.9.1 – Расчет индекса Эванса (адаптировано из [261])

Лобно-затылочный индекс рассчитывали как отношение суммы размеров передних и задних рогов боковых желудочков к удвоенному бипариетальному размеру головного мозга.

### **2.3.3.10 Селективная коронарография**

Исследование проводилось на ангиографическом комплексе Cardio-scor-V и компьютерной системе Digitron-3NAC, Siemens (Германия) сотрудниками отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения (руководитель – канд. мед. наук А. Е. Баев) по стандартной методике М. Judkins (1967 г.).

## **2.4 Методика проведения ренальной денервации**

Симпатическую ренальную денервацию проводили с использованием четырех видов катетеров: (1) эндокардиальный MarinR 5F с концевым электродом 4 мм с генератором АТАКР-II (n=17); 6–8 радиочастотных аппликаций билатерально в режиме контроля температуры концевого электрода (50–60°C) (номер исследования на сайте ClinicalTrial.gov – NCT01499810); (2) аблационные электроды Symplicity Flex4F с генератором Symplicity TM G2 (Medtronic) (n=27); среднее количество абляций составило  $13 \pm 1,8$  на одного пациента (номер исследования на сайте ClinicalTrial.gov – NCT02667912); (3) катетерами Vessix Reduce (n=8) (Boston Scientific Corporation) и (4) катетерами Symplicity Spyral (Medtronic, n=6). Сопоставимость размеров активных электродов и однотипность физического воздействия (сходные параметры частоты и мощности подаваемого напряжения) позволили нам рассчитывать на корректность обобщения результатов для этих устройств.

Перед ренальной денервацией проводили абдоминальную аортографию и селективную почечную ангиографию стандартным методом через феморальный доступ с целью оценки анатомической возможности проведения вмешательства. При денервации стандартной системой для электрофизиологических вмешательств (рег. номер на сайте ClinicalTrial.gov – NCT01499810) выполняли 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 аблации определяли исходные значения и динамику импеданса, мощности тока и температуры электрода. При локальном приросте температуры  $\Delta T < 5$  ( $T < 42^\circ\text{C}$ ) воздействие квалифицировали как неэффективное, и предпринимали попытки коррекции положения электрода по отношению к стенке сосуда (максимально параллельно) с повторным проведением воздействия. Симпатическая денервация почек током низкой плотности проводилась с использованием стандартной системы для электрофизиологических вмешательств – катетер MarinR 5F с генератором АТАКР-II. Температуру устанавливали вручную с целевой температурой  $60^\circ\text{C}$ , максимальной мощностью 8 Вт, временем воздействия 2 мин. При низких показателях импеданса, отражающих выраженное шунтирование тока через кровь, проводили пропорциональную коррекцию параметра максимальной мощности радиочастотной энергии в диапазоне от 8 до 12 Вт.

В рамках двойного слепого рандомизированного исследования (рег. номер на сайте ClinicalTrial.gov – NCT02667912) подготовку и премедикацию, а также феморальный доступ и катетеризацию почечной артерии проводили стандартно. В группе дистального вмешательства катетер далее последовательно вводили в сегментарные ветви, и в каждой ветви выполняли 2–4 отдельных точечных воздействия в зависимости от ее диаметра. Четыре воздействия выполняли, если диаметр ветви был 4 мм и более, два воздействия – если диаметр был менее 4 мм. Количество точек воздействия в сегментарных ветвях основывалось на результатах предварительного ангиографического изучения размеров аблационных повреждений. Аблационное повреждение представляет собой локальную коагуляцию артериальной стенки с инвагинацией в просвет артерии, оно визуализируется на интраоперационных ангиограммах как дефект наполнения приблизительно 3–4 мм в основании. Следовательно, в сосудах диаметром менее 4 мм (окружность 9,4 мм) два поражения на противоположных стенках покрывают приблизительно более 65% окружности, тогда как сама инвагинация существенно уменьшает просвет такой ветви, ограничивая, тем

самым, кровоток и его охлаждающий эффект. Это дополнительно увеличивает размер и круговое покрытие повреждений. Также для гарантии достаточной полноты повреждения нервов в тех случаях, когда в одной или более ветвях было выполнено только 2 аблации, дополнительно выполняли не менее двух воздействий в дистальном отделе общего ствола почечной артерии. Таким образом, в группе дистального лечения проводили в среднем от шести до восьми воздействий с каждой стороны. Традиционную ренальную денервацию проводили в соответствии с инструкцией производителя, начиная с дистального конца общего ствола почечной артерии, после каждого воздействия аблационный катетер смещали проксимально приблизительно на 5 мм и поворачивали по оси (с помощью кольцевого манипулятора на ручке катетера) примерно на 45 градусов. Для обеспечения одинакового количества воздействий между группами в группе традиционной ренальной денервации также обычно выполняли от шести до восьми воздействий. В дополнительных артериях воздействия проводили только в случае диаметра сосуда более 3 мм. Каждое воздействие было выполнено в автоматическом режиме контроля температуры с порогом температуры электрода 70°C, максимальной мощностью 8 Вт и продолжительностью 2 мин. Рандомизацию пациентов 1:1 осуществляли в катетеризационной лаборатории по принципу простой, нестратифицированной, рандомизационной последовательности, полученной с помощью компьютерной генерации случайных чисел. Пациентам и исследователям не сообщали об итогах рандомизации в течение всего периода наблюдения. Согласно дизайну исследования у 13 больных была выполнена стандартная методика ренальной денервации, у 14 пациентов применили дистальную методику.

## **2.5 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);

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

– анализаторы биохимические: иммуноферментный фотометрический Sunrise (Tecan, США), (R&D Systems kits, Англия);

– гамма-камера Omega-500;

– ангиографические комплексы Coroskop Plus и Cardoskop U (Siemens);

– МР томографы Magnetom Open и Toshiba Vantage;

– аблационные электроды 80 см и 110 см 5F MarinR (Medtronic, США);

– ренальный аблационный электрод Symplicity Flex с концевым электродом диаметром 4F (1,33 мм) и длиной 1,5 мм;

– ренальный аблационный электрод Vessix Reduce (Boston Scientific Corporation);

– ренальный аблационный электрод Symplicity Spyrал (Medtronic);

– РЧ-генератор АТАКР II (Medtronic, США);

– РЧ-генератор «Электропульс» (Россия);

– автоматизированный генератор РЧ-напряжения со встроенными алгоритмами управления подачей энергии в режиме контроля температуры ТМ G2 (Medtronic, США);

– интродьюсеры Ansel Flexor 6F 55 см (RDC, МР) (Cook Medical, США);

– препараты: «Омнипак–350», нитроглицерин.

## 2.6 Анализируемые показатели

### **Первичная конечная точка эффективности**

Снижение систолического АД по данным СМАД  $\geq 10$  мм рт. ст.

### **Вторичные конечные точки эффективности**

Достижение целевого уровня офисного АД, снижение офисного АД, обратное развитие поражений органов-мишеней (уменьшение массы миокарда

ЛЖ  $\geq 10$  г, регресс / отсутствие прогрессирования МРТ-признаков структурных повреждений головного мозга, почек, сосудистой стенки ПА).

**Плейотропные эффекты:** улучшение состояния углеводного обмена, эндотелиальной функции, адипокинового профиля, снижение степени хронического субклинического воспаления и продукции маркеров роста и сосудистого фиброза.

**Неблагоприятные почечные исходы:** снижение рСКФ  $\geq 30\%$  от исходных значений, потребность в гемодиализе.

## 2.7 Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных выполняется с использованием пакета программ STATISTICA ver. 10.0 for Windows. Данные представлены в виде медианы (Me) и квартильного размаха (Q25; Q75 – 25-й и 75-й процентиля) или средней величины (M) и стандартного отклонения (SD):  $M \pm SD$ , а также доверительных интервалов  $M[95\%ДИ]$  (для оценки величины эффекта вмешательства). Определение согласия с нормальным законом распределения признаков – по критериям Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро-Вилка. Оценка однородности генеральных дисперсий – с помощью теста Левена. При нормальном распределении – применение параметрических методов анализа, при отсутствии нормального распределения – непараметрических методов. При сравнительном анализе двух несвязанных групп в случае нормального распределения – использование t-критерия Стьюдента, при отсутствии нормального распределения – непараметрические методы (критерии Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова). Сравнительный анализ двух зависимых групп – с помощью параметрического t-критерия Стьюдента или непараметрического критерия Вилкоксона и критерия знаков.

При анализе качественных данных – анализ таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрата Пирсона, если ячейки с ожидаемой частотой меньше 5 – точный критерий Фишера (для таблиц  $2 \times 2$ ); для зависимых переменных – критерий Мак-Немара или критерий Кохрена. Для поиска

возможных взаимосвязей – корреляционный анализ количественных признаков (параметрический корреляционный анализа Пирсона и непараметрический метод Спирмена). Для выявления предикторов развития анализируемых эффектов – метод логистической регрессии. Критический уровень значимости  $p$  для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05. Анализ эффективности вмешательств выполняли на основе принципа по намерению лечить («intention to treat»). Дополнительный анализ для реконструкции данных пациентов, не завершивших исследование, не проводили.

## ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕЗИСТЕНТНОЙ И КОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

### 3.1 Особенности клинического и нейроэндокринного статуса больных АГ в зависимости от качества контроля АД и наличия СД 2-го типа

Особенности клинического статуса и лабораторных показателей у пациентов АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, изучали в ходе простого одномоментного поперечного сравнительного исследования с участием четырех групп больных АГ в зависимости от качества контроля АД и наличия СД. Дизайн исследования представлен на рисунке 3.1.1, согласно которому в рамках данного фрагмента работы проводили три попарных сравнения следующих групп: 1) больных СД с резистентной АГ (РАГ+СД) и контролируемой АГ (КАГ+СД); 2) больных РАГ с наличием и отсутствием СД; 3) пациентов с КАГ с наличием и отсутствием СД.

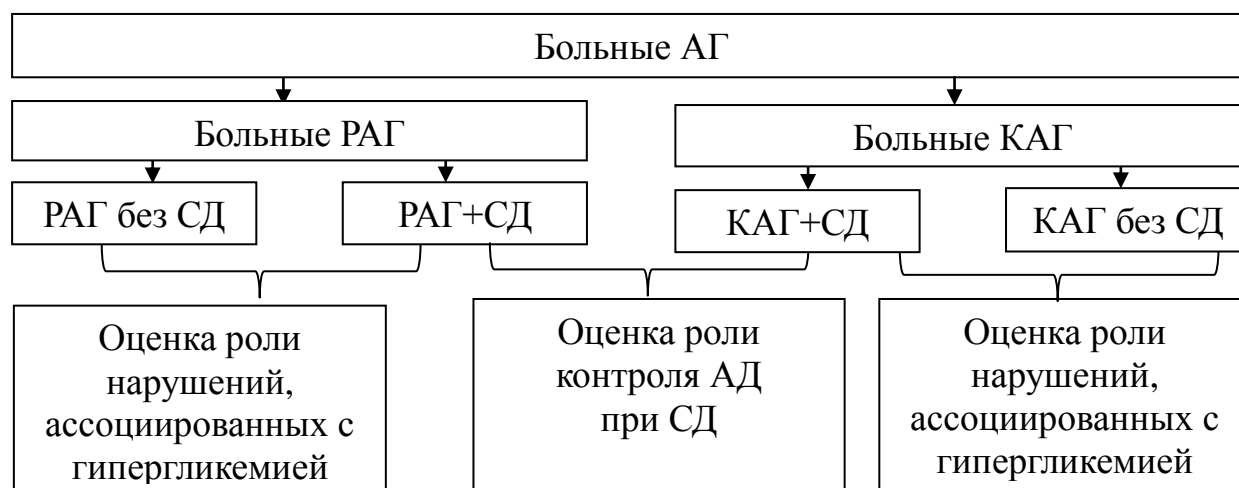


Рисунок 3.1.1 – Дизайн исследования

Клиническая характеристика обследованных больных отражена в таблице 3.1.1.

Таблица 3.1.1 – Сравнительная клинико-демографическая характеристика обследованных больных (n (%), M±SD)

Показатель	КАГ без СД (n=44)	КАГ+СД (n=96)	РАГ+СД (n=74)	РАГ без СД (n=119)	p
	1	2	3	4	
Возраст, годы	50,8±9,6	52,3±5,2	59,1±8,6	52,3±9,5	P <sub>1,2</sub> =0,05 P <sub>2,3</sub> =0,0000 P <sub>3,4</sub> =0,0000
Пол (мужской), n (%)	22 (50%)	32 (33%)	28 (38%)	60 (51%)	P <sub>1,2</sub> =0,06 P <sub>2,3</sub> =0,43 P <sub>3,4</sub> =0,09
Офисное САД, мм рт. ст.	125,7±18,2	127,3±8,9	168,5±18,1	170,7±20,3	P <sub>1,2</sub> =0,5 P <sub>2,3</sub> =0,0000 P <sub>3,4</sub> =0,43
Офисное ДАД, мм рт. ст.	86,2±10,9	83,2±9,5	90,4±14,9	101,9±14,4	P <sub>1,2</sub> =0,06 P <sub>2,3</sub> =0,0000 P <sub>3,4</sub> =0,0000
Офисное ПАД, мм рт. ст.	48,5±7,8	51,9±8,3	74,4±14,6	64,9±13,2	P <sub>1,2</sub> =0,04 P <sub>2,3</sub> =0,0000 P <sub>3,4</sub> =0,0000
ЧСС оф., уд/мин	73,2±8,4	74,3±9,1	70,2±10,1	71,3±9,9	P <sub>1,2</sub> =0,8 P <sub>2,3</sub> =0,036 P <sub>3,4</sub> =0,66
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,3±4,5	32,8±3,9	34,8±6,1	33,0±5,3	P <sub>1,2</sub> = 0,0000 P <sub>2,3</sub> =0,5 P <sub>3,4</sub> =0,3
Общее ожирение, n (%) (м%/ж%)	18 (41%) (37%/44%)	71 (74%) (60%/78%)	61 (83%) (75%/86%)	88 (74%) (73%/76%)	P <sub>1,2</sub> =0,0002 P <sub>2,3</sub> =0,19 P <sub>3,4</sub> =0,17

Продолжение таблицы 3.1.1

Показатель	КАГ без СД n=44	КАГ+СД n=96	РАГ+СД n=74	РАГ без СД n=119	p
	1	2	3	4	
Абдоминальное ожирение, n (%)	-	-	60 (80%)	90 (76%)	P <sub>3,4</sub> =0,4
Продолжительность АГ, годы	11,6±9,6	10,1±7,3	22,7±10,8	19,2±10,8	P <sub>1,2</sub> =0,91 P <sub>2,3</sub> =0,0000 P <sub>3,4</sub> = 0,2
Продолжительность СД, годы	-	5,8±5,1	8,1±5,7	-	P <sub>2,3</sub> = 0,005
Начало АГ, годы	39,9±12,6	43,0±8,9	37,7±11,8	32,8±9,9	P <sub>1,2</sub> =0,41 P <sub>2,3</sub> =0,0004 P <sub>3,4</sub> =0,008
Начало СД, годы	-	46,3±6,9	51,5±9,4	-	P <sub>2,3</sub> =0,0002
Количество антигипертензивных препаратов, n	1,4±0,5	1,4±0,5	4,4±0,9	4,3±1,2	P <sub>1,2</sub> =0,34 P <sub>2,3</sub> =0,00 P <sub>3,4</sub> =0,23
Примечания: КАГ – контролируемая АГ; СД – сахарный диабет 2-го типа; РАГ – резистентная АГ; n – количество; САД/ДАД – систолическое/диастолическое артериальное давление (АД); ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела; P <sub>1,2</sub> – сравнение групп 1 и 2; P <sub>2,3</sub> – сравнение групп 2 и 3; P <sub>3,4</sub> – сравнение групп 3 и 4. Красным цветом отмечены статистически значимые отличия.					

В ходе сравнительного анализа клинико-демографических данных у больных СД в зависимости от качества контроля АД было установлено, что пациенты в группе РАГ были значимо старше больных КАГ (в среднем на 7 лет) и имели более продолжительное течение АГ и СД (на 12,6 и 2,3 года, соответственно). Вместе с тем, обращало на себя внимание то, что АГ в группе РАГ+СД по сравнению с группой КАГ+СД развивалась в среднем на 5,3 года раньше, тогда как начало СД в группе РАГ+СД было в среднем на 5,2 года позже, чем в группе КАГ+СД. Средняя ЧСС и уровень ДАД в группе больных РАГ+СД были значимо ниже, а ПАД, напротив, выше, чем при КАГ+СД.

При сравнении больных РАГ с наличием СД и без такового было установлено, что больные с СД были старше в среднем на 6,9 года, имели более низкий средний уровень ДАД (для среднесуточного – на 13,5 мм рт. ст., для офисного – на 11,9 мм рт. ст.) и, соответственно, более высокие значения ПАД. При этом более позднее развитие АГ у больных группы РАГ+СД (в  $37,7 \pm 11,8$  против  $32,8 \pm 9,9$ ,  $p=0,008$ ) объясняло сопоставимую в обеих группах продолжительность АГ, а, следовательно, длительность гемодинамической нагрузки.

Средние значения ИМТ, а также частота общего и абдоминального ожирения у больных РАГ с наличием и отсутствием СД были достаточно высокими (83% и 74%, соответственно, для общего ожирения; 80% и 76% для абдоминального ожирения) и сопоставимыми с таковыми в группе КАГ+СД. Вместе с тем при КАГ без СД показатели ИМТ и частота общего ожирения были существенно ниже, чем у лиц группы КАГ+СД ( $\chi^2=14,2$ ). Однако поскольку частота женщин с СД оказалась незначимо выше, чем в группе без СД ( $p=0,06$ ), был проведен отдельный анализ ИМТ среди мужчин и женщин. Согласно этому анализу различия по ИМТ среди мужчин были незначимыми ( $29,6 \pm 4,3$  кг/м<sup>2</sup> в группе без СД и  $31,9 \pm 4,4$  кг/м<sup>2</sup> в группе с СД,  $p=0,17$ ), в то время как у женщин группы КАГ+СД показатели ИМТ были существенно выше, чем в группе КАГ без СД ( $33,01 \pm 3,8$  кг/м<sup>2</sup> и  $28,6 \pm 4,8$

кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,001$ ). Таким образом, более высокие значения ИМТ при КАГ и СД могли быть частично обусловлены тенденцией к большей частоте женщин в этой группе. Других значимых клинических отличий больных КАГ с наличием и отсутствием СД выявлено не было.

Для лучшего понимания демографической картины в сравниваемых группах было изучено распределение пациентов по возрастному составу (Рисунок 3.1.2) и частоте женщин в каждой возрастной группе (Рисунок 3.1.3). Согласно этим данным в группе до 40 лет преобладали больные без СД. Среди больных СД пациентов с РАГ не было вовсе, а среди контролируемой АГ доля таких лиц составляла всего 1%. В возрастной категории от 41 до 50 лет самой малочисленной оказалась группа больных РАГ+СД (10%, что в 2 раза меньше, чем в других группах), тогда как частота пациентов других групп не имела значимых отличий. Доля лиц от 51 до 60 лет составляла от 35 до 62% и была сопоставимой во всех группах. В группе от 61 до 70 лет преобладали больные РАГ, тогда как среди лиц старше 70 лет больных с КАГ уже не было вовсе.

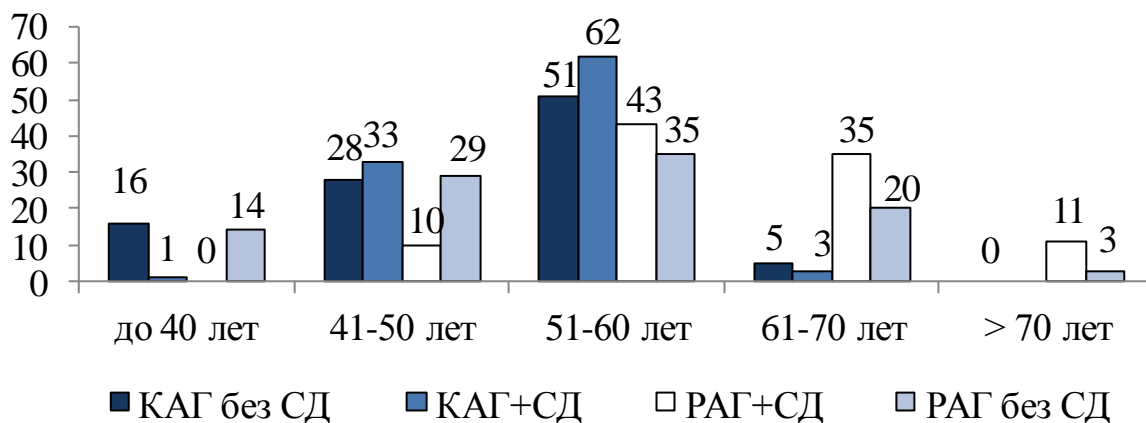


Рисунок 3.1.2 – Распределение больных (%) по возрастным категориям в зависимости от качества контроля АД и наличия СД

График на рисунке 3.1.3 достаточно наглядно демонстрирует динамику распределения АГ при разном качестве контроля АД в зависимости от наличия и отсутствия СД. Из этого графика следует, что с возрастом частота

всех АГ повышалась, достигая максимума на отрезке от 51 до 60 лет, после чего происходило ее уменьшение. Обращает на себя внимание достаточно крутая кривая наклона при КАГ и более пологая при РАГ с СД.

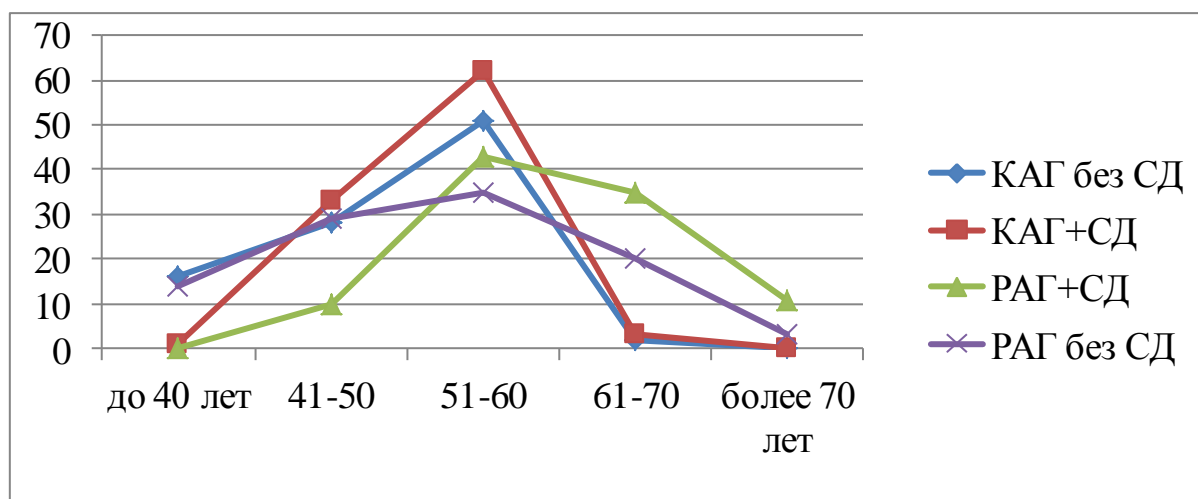


Рисунок 3.1.3 – Динамика распределения больных (%) в зависимости от качества контроля АД и наличия СД по возрастным категориям

Распределение по половому составу представлено на рисунке 3.1.4, из которого видно, что наиболее сбалансированный по полу состав для всех четырех групп больных имел место в возрастной категории от 51 до 60 лет, а также у больных КАГ без СД в возрасте от 61 до 70 лет. В других возрастных категориях среди больных СД преобладали женщины, а при РАГ без АГ – мужчины.

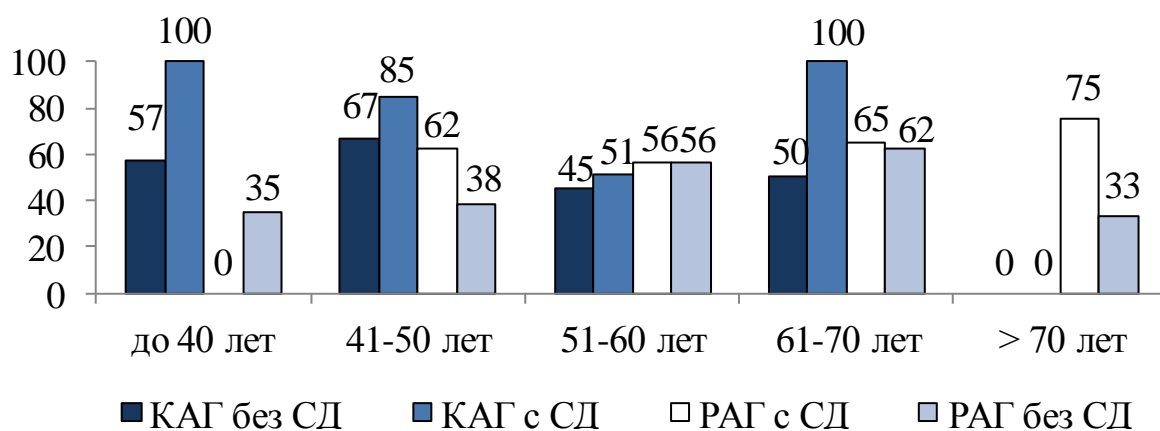


Рисунок 3.1.4 – Частота женского пола в сравниваемых группах в разных возрастных категориях, n (%)

Согласно анализу кардиоваскулярных осложнений, представленному в таблице 3.1.2, вполне ожидаемой оказалась более высокая частота ИБС у больных СД, а среди них – у пациентов с резистентной АГ, чем при контролируемой АГ (55% и 32%, соответственно,  $p=0,003$ ). В то же время частота документированной ИБС у больных с КАГ в сочетании с СД была сопоставимой с таковой у больных РАГ без СД ( $p=0,3$ ).

Различий по частоте перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) среди больных РАГ выявлено не было. Отсутствие анамнестических указаний на ОНМК у больных КАГ объясняется тем, что их наличие служило критерием исключения из исследования.

Почечная дисфункция (ХБП С3) при контролируемой АГ была достаточно редкой, независимо от наличия или отсутствия СД (по 2%). Вместе с тем в группе РАГ без СД частота ХБП С3 составляла уже 14%, а в группе РАГ+СД – 21%, без значимых различий между этими двумя группами. Закономерно, что у больных СД с РАГ почечная дисфункция встречалась чаще, чем при контролируемой АГ ( $\chi^2=16,9$ ). Различия по частоте альбуминурии С1 и С2 у больных СД с контролируемой и резистентной АГ были незначимыми ( $p=0,07/0,06$ , соответственно), тогда как С3 имела место лишь среди больных РАГ – у одного больного без СД (1%) и у 7 пациентов (10%) с СД.

Что касается фибрилляции предсердий, то её частота у больных группы РАГ+СД была значимо выше, чем в группах КАГ+СД и РАГ без СД.

Таблица 3.1.2 – Кардиоваскулярные осложнения при контролируемой и резистентной АГ в зависимости от наличия и отсутствия СД 2-го типа (n (%))

Показатель	КАГ без СД n=44	КАГ+СД n=96	РАГ+СД n=74	РАГ без СД n=119	$P_{\text{КАГ+СД vs}}КАГ без СД$	$P_{\text{КАГ+СД vs}}РАГ+СД$	$P_{\text{РАГ+СД vs}}РАГ без СД$
ИБС	5 (11%)	31 (32%)	41(55%)	31 (26%)	0,009	0,003	0,000
ПИКС	0	0	7(9%)	9(8%)	-	-	0,6
ОНМК	0	0	15 (20%)	20(17%)	-	-	0,54
Фибрилляция предсердий	0	1 (1%)	17 (23%)	5 (4%)	-	0,0000	0,0004
ХБП $\geq$ С3	1 (2%)	2(2%)	16 (22%)	16 (14%)	1	0,0000	0,14
Альбуминурия А1		53 (55%)	43 (58%)		-	0,07	-
Альбуминурия А2		42 (44%)	23 (31%)			0,09	
Альбуминурия А3		1 (1%)	8 (11%)				
Примечания: КАГ – контролируемая АГ; СД – сахарный диабет 2-го типа; РАГ – резистентная АГ; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХБП $\geq$ С3 – хроническая болезнь почек 3 стадии и выше; $P_{\text{КАГ+СД vs}} \text{ РАГ+СД}$ – сравнение больных КАГ+ СД и РАГ+СД; $P_{\text{РАГ+СД vs}} \text{ РАГ без СД}$ – сравнение больных РАГ+СД и РАГ без СД; $P_{\text{КАГ+СД vs}} \text{ КАГ без СД}$ – сравнение больных КАГ+ СД и КАГ без СД. Красным цветом отмечены статистически значимые отличия.							

Таблица 3.1.3 содержит информацию о составе терапии. Из таблицы следует, что у лиц с СД частота приема всех групп антигипертензивных препаратов была закономерно значимо выше при РАГ+СД, чем при КАГ+СД ( $p < 0,0000$ ). Среди больных РАГ существенных межгрупповых различий по использованию разных фармакологических групп выявлено не было. Следует отметить, что включенные в данное исследование больные группы КАГ+СД чаще, чем пациенты КАГ без СД, принимали блокаторы РААС ( $p = 0,002$ ), но реже использовали антагонисты кальция ( $p = 0,000$ ) и диуретики ( $p = 0,004$ ). Больных КАГ без СД, принимавших бета-блокаторы, в данной выборке не оказалось, однако, несмотря на это, межгрупповые различия по ЧСС у больных с наличием и отсутствием СД при КАГ не достигали критериев статистической значимости.

Что касается сахароснижающей терапии, то больные СД в группе РАГ более часто использовали инсулинотерапию (ИТ) ( $p < 0,0000$ ,  $\chi^2 = 19,3$ ) и метформин, в том числе в составе комбинированной терапии (в группе КАГ+СД  $n = 21$ , в группе РАГ  $n = 41$ ;  $p = 0,0000$ ,  $\chi^2 = 19,59$  – по сравнению с группой КАГ). При этом частота приема препаратов сульфонилмочевины была значимо выше в группе КАГ, чем РАГ.

Статины в группах с СД принимало большинство больных, в группах без СД – только пациенты с ИБС, число которых было существенно меньше, чем при СД.

Таблица 3.1.3 – Состав сахароснижающей и антигипертензивной терапии (n(%))

Показатели	КАГ без СД	КАГ с СД	РАГ без СД	РАГ с СД
<b>Антигипертензивная терапия</b>				
Бета-блокаторы	-	42(56%)*	89 (75%)	61 (82%)
Антагонисты кальция	41(93%)#	40 (42%)*	84 (71%)	59 (80%)
Блокаторы РААС	1 (3%)#	29 (30)*	115 (97%)	70 (95%)
Диуретики	17 (39%)#	13 (14%)*	112 (94%)	71(96%)
Антагонисты альдостерона	-	-	43 (36%)	30 (40%)
Другие	-	-	45(38%)	28 (37%)

## Продолжение таблицы 3.1.3

Сахароснижающая терапия				
Показатели	КАГ без СД	КАГ с СД	РАГ без СД	РАГ с СД
Монотерапия метформином		18(19%)		22(30%)
Комбинация метформина и СМ		13(14%)		18 (24%)
ИТ+ПССС		5(6%)*		22 (29%)
Препараты СМ		50(52%)*		4 (5%)
Диетотерапия		10(10%)		8 (11%)
Статины	5 (11%)#	85 (89%)	31 (26%)*	74 (100%)
Примечания: блокаторы РААС – блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; ПССС – пероральные сахароснижающие средства; СМ – сульфонилмочевина; ИТ – инсулинотерапия; *– P<0,05 – для сравнения с больными с РАГ + СД; # – P<0,05 – для сравнения с больными КАГ с СД.				

Сравнение лабораторных показателей, представленных в таблице 3.1.4, демонстрирует, что средний уровень HbA1c в группе РАГ+СД был значимо ниже, чем в группе КАГ+СД. Кроме того, больные группы РАГ+СД отличались от пациентов группы КАГ+СД более низкими значениями рСКФ (в среднем на 7,1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (p=0,019)), что может соответствовать разнице в возрасте, при сопоставимых уровнях суточной экскреции альбумина с мочой (p=0,36). В целом, больные СД имели более низкие значения рСКФ, чем пациенты без диабета как с контролируемой (p=0,048), так с резистентной АГ (p=0,035).

При оценке различий нейроэндокринного статуса, согласно таблице 3.1.5, у больных СД было установлено, что средний уровень альдостерона крови при РАГ в сравнении с группой КАГ был выше на 132,4 пг/мл (p<0,000) и не отличался от такового у больных РАГ без СД (p=0,17). Вместе с тем, у больных РАГ наличие СД ассоциировалось с тенденцией к более высоким уровням ренина (p=0,056) и, соответственно, с более низкими значениями альдостерон-ренинового соотношения (p=0,03). Различий по уровню альдостерона и ренина между мужчинами и женщинами в каждой группе выявлено не было.

Таблица 3.1.4 – Сравнение лабораторных данных у больных АГ в зависимости от качества контроля АД и наличия СД (M±SD)

Показатели	КАГ без СД (n=44)	КАГ+СД (n=96)	РАГ+СД (n=74)	КАГ без СД (n=44)
HbA1c, %	-	8,4±1,7*	7,0±1,3	-
Базальная гликемия, ммоль/л	5,7±0,5	8,1±3,0	8,5±2,3	5,9±0,5
ОХС, ммоль/л	5,3±0,8	5,6±0,8	5,1±1,1	5,6±1,1
СЭА, мг/сут	-	60,0±69,1	77,9±139,6	-
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	87,7±13,6#	82,5±11,8*	75,4±19,9	80,1±16,7*

Примечания: ОХС – общий холестерин; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; СЭА- суточная экскреция альбумина; \* – P<0,05 – в сравнении с больными с РАГ+ СД; # – P<0,05 – в сравнении с больными с КАГ+ СД.

Таблица 3.1.5 – Сравнительная характеристика нейроэндокринного статуса ((M±SD), Me [Q25; Q75])

Показатели	КАГ СД (+) (n=100)	РАГ СД (+) (n=74)	РАГ СД(-) (n=119)
Альдостерон крови, пг/мл мужской пол женский пол p (межполовое сравнение)	73,6±44,5	206,1±88,5* 233,4±82 197,8±83 p=0,196	187,6± 79,1 184,1±66,7 190,4±92,9 p=0,782
Ренин крови, пг/мл мужской пол женский пол p (межполовое сравнение)	-	40,2[14,7;98] 27,7[15;77,4] 46,3[26;44,5] p=0,73	19,7[14,3;32] 19,7[14;43,4] 19,8[14,4;29] p=0,97
Альдостерон-рениновое соотношение	-	7,3±6,0	11,0±7,5#
НОМА-IR	6,4±4,2	5,1±3,6	2,7±1,5#

Примечания: \* – P<0,05 в сравнении с больными с КАГ+СД; # – в сравнении с пациентами РАГ+СД; АРП – активность ренина плазмы, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности.

Индексы инсулинорезистентности НОМА-IR сравнивали только у больных без инсулинотерапии. Согласно полученным результатам значения НОМА-IR у больных РАГ+СД были значимо выше, чем у пациентов РАГ без СД (p=0,04), и не имели существенных отличий от таковых у пациентов из групп КАГ с СД (p=0,23).

Таким образом, по результатам данного раздела работы было установлено, что с возрастом частота контролируемой АГ стремительно уменьшалась при более плавном уменьшении числа больных с РАГ. Результаты нашей работы впервые показали, что клиническими особенностями больных СД 2-го типа при РАГ по сравнению с КАГ были не только старший возраст и большая продолжительность АГ и СД, но и более раннее начало АГ при более позднем развитии СД. Кроме того, СД у больных РАГ характеризовался менее высоким уровнем HbA1c на фоне более частого использования инсулинотерапии. Но несмотря на это, уровень суточной экскреции альбумина с мочой, частота альбуминурии А2 и значения индекса инсулинорезистентности НОМА-IR оказались сопоставимыми с таковыми у больных СД с КАГ. Кроме того, наше исследование у больных СД подтвердило ассоциацию РАГ с более высокими показателями альдостерона крови, пульсового АД, нарушением фильтрационной функции почек, более высокой частотой ИБС и почечной дисфункции. Обращала на себя внимание сопоставимая частота ИБС у пациентов с СД в сочетании с контролируемой АГ и у больных РАГ без СД.

Сравнение больных РАГ с наличием и отсутствием СД показало связь СД не только со старшим возрастом, более высокой частотой ИБС, но и с более высоким уровнем пульсового АД, а также ренина крови при сопоставимом уровне альдостерона и частоте ХБП, перенесенных инфарктов и инсультов.

Наличие общего и абдоминального ожирения в нашем исследовании являлось общей чертой для большинства больных РАГ, независимо от половой принадлежности и наличия СД, а также для женщин с КАГ в сочетании с СД, что отличало их от больных КАГ без СД.

### 3.2 Особенности субклинического поражения органов-мишеней у больных АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, в зависимости от контроля АД

В данном фрагменте работы проанализирована частота субклинических поражений органов-мишеней (ГЛЖ, каротидного атеросклероза), а также уровня ПАД как маркера повышения сосудистой жесткости в зависимости от наличия СД и качества контроля АД. Как следует из рисунка 3.2.1, у больных СД утрата контроля АД сопровождалась увеличением частоты каротидного атеросклероза в 2,1 раза, ГЛЖ – в 1,8 раза и повышенного ПАД (>60 мм рт. ст.) в 6,8 раз по сравнению с пациентами с контролируемой АГ. При сравнении больных РАГ было установлено, что наличие СД ассоциировалось с существенным увеличением частоты каротидного атеросклероза (в 1,4 раза), повышенного ПАД (в 1,3 раза) при тенденции к большей частоте ГЛЖ ( $p=0,06$ ). При контролируемой АГ больные СД значительно отличались от пациентов без СД более высокими показателями частоты ГЛЖ, тогда как частота каротидного атеросклероза и высокого ПАД была сопоставимой.

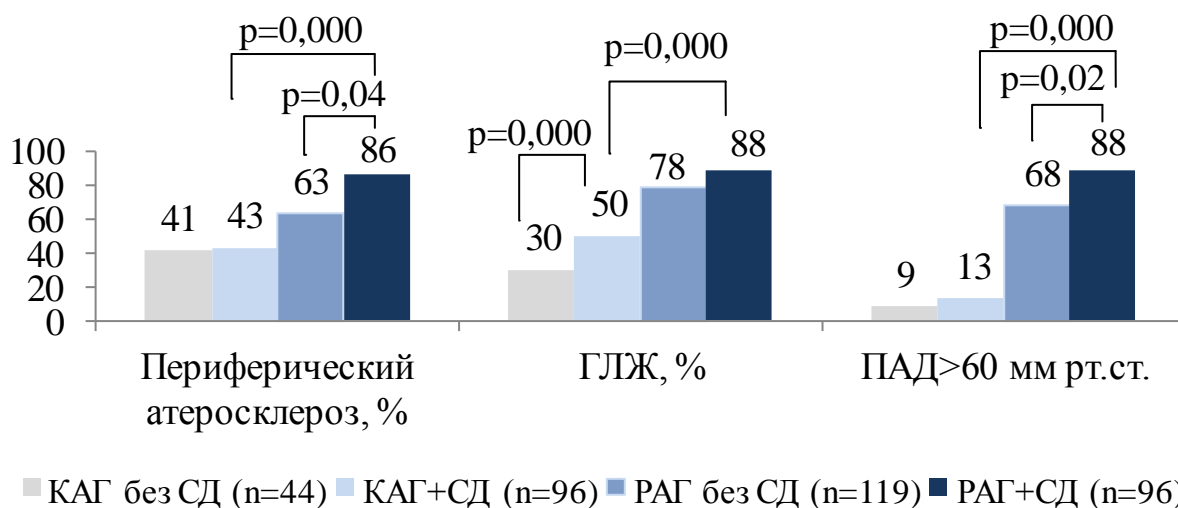


Рисунок 3.2.1 – Частота субклинического поражения органов-мишеней в обследованных группах пациентов (%;  $M \pm SD$ )

Поскольку большинство обследованных нами больных СД независимо от контроля АД, а также пациентов РАГ без СД имели ожирение, мы провели сравнение частоты ГЛЖ в зависимости от индексации на площадь

поверхности тела (ППТ) или рост в степени 2,7. Результаты такой оценки представлены на рисунке 3.2.2, из которого видно, что частота ГЛЖ, рассчитанной на основе аллоритмического коэффициента роста в степени 2,7, оказалась неожиданно высокой во всех группах. В связи с этим было принято решение: при оценке изменения частоты ИММ ЛЖ на фоне лечения ориентироваться на массу миокарда, индексированную к ППТ.

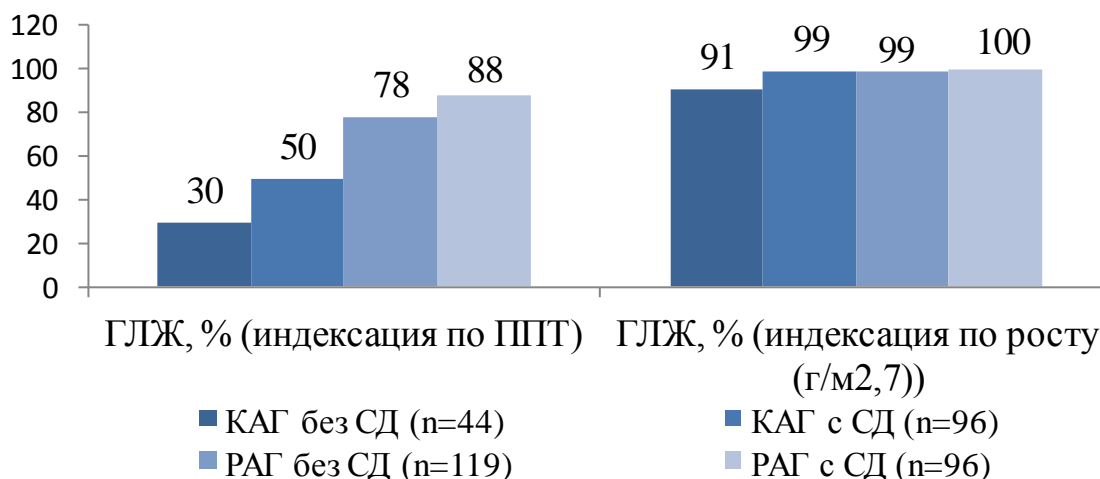


Рисунок 3.2.2 – Сравнение частоты ГЛЖ, оцененной по ММЛЖ/ППТ и ММЛЖ/рост (м)<sup>2,7</sup>

Для исключения влияния возраста на различия по уровню ПАД, частоты ГЛЖ и каротидного атеросклероза мы проанализировали эти показатели у больных в диапазоне от 51 до 60 лет включительно (Рисунок 3.2.3). Возрастная категория от 50 до 60 лет была выбрана в связи с достаточным для получения корректных выводов количеством пациентов во всех сравниваемых группах и сопоставимым половым составом (см. Рисунки 3.1.2, 3.1.3).

Проведенный анализ в этой возрастной категории у больных СД в зависимости от качества контроля АД показал закономерно более высокую частоту каротидного атеросклероза и средних значений ПАД при РАГ, чем в группе КАГ. При сравнении больных РАГ с наличием и отсутствием СД значимое межгрупповое различие по уровню ПАД сохранялось, тогда как различия по частоте каротидного атеросклероза утратили статистическую

значимость. В то же время при КАГ средние значения ПАД и частота каротидного атеросклероза оказались сопоставимыми ( $p=0,07/0,7$ , соответственно).

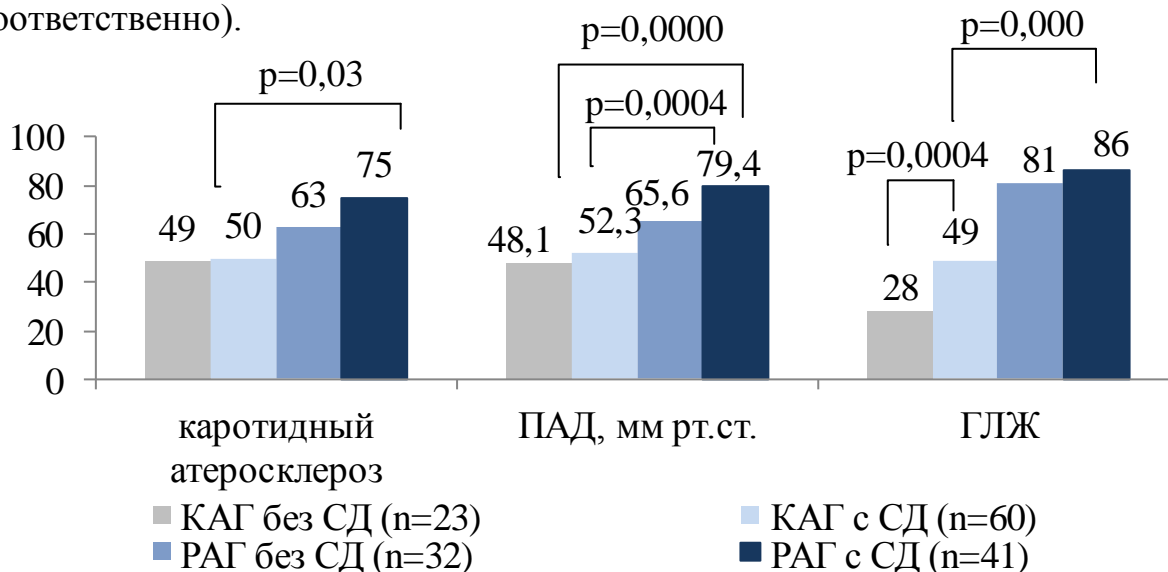


Рисунок 3.2.3 – Частота периферического атеросклероза, ГЛЖ и средние значения пульсового АД (ПАД) у больных АГ в зависимости от качества контроля АД и наличия СД в возрастном диапазоне от 51 до 60 лет

Далее было проанализировано влияние контроля АД и наличия СД на выраженность стенозирования просвета сонных артерий (Рисунок 3.2.4).

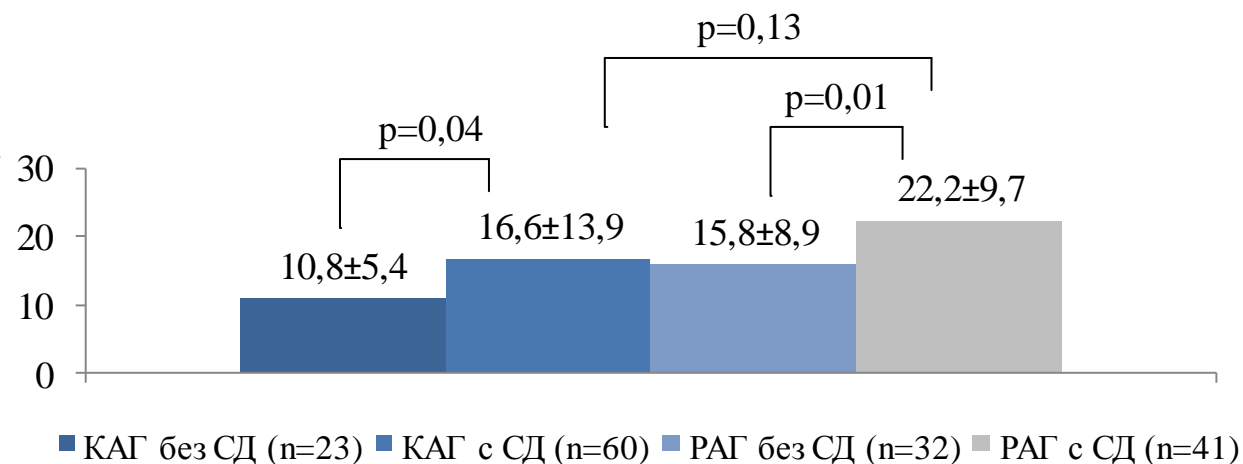


Рисунок 3.2.4 – Степень стеноза сонных артерий в зависимости от качества контроля АД и наличия СД в возрастном диапазоне от 51 до 60 лет

Согласно полученным результатам средняя степень стеноза сонных артерий у больных СД была значимо выше, чем у пациентов без СД, независимо от качества контроля АД. Более того, у больных СД с КАГ степень стеноза сонных артерий была такой же, как у больных РАГ без СД

( $p=0,2$ ). При этом значимых различий между больными СД с разным контролем АД выявлено не было.

Таким образом, по результатам данного раздела работы впервые проведен сравнительный анализ выраженности поражений органов-мишеней в виде ГЛЖ, каротидного атеросклероза и повышенного ПАД как маркера сосудистой жесткости при контролируемой и резистентной АГ в зависимости от наличия и отсутствия СД. Согласно этому анализу наличие СД сопровождалось значимым увеличением частоты ГЛЖ при КАГ и незначимым – при РАГ. Утрата контроля АД у больных СД ассоциировалась с возрастанием частоты ГЛЖ. При сравнении каротидного атеросклероза и повышенного ПАД в сопоставимой возрастной категории (от 51 до 60 лет) с наличием и отсутствием СД у больных РАГ различия документированы только по уровню ПАД (в виде более высоких его значений у пациентов с СД), тогда как при КАГ межгрупповых различий выявлено не было. Однако среди больных СД с контролируемой и резистентной АГ различия имели место по обоим показателям. Вместе с тем, несмотря на аналогичную частоту атеросклероза сонных артерий у больных с наличием и отсутствием СД, нарушение углеводного обмена ассоциировалось со значимым увеличением степени стенозирования просвета сонных артерий как при КАГ, так и при РАГ. Интересной находкой нашего исследования стала сопоставимая степень стенозирования сонных артерий у больных КАГ в сочетании с СД и у пациентов с РАГ без СД.

### **3.2.1 Особенности структурно-функционального состояния сердца**

Анализ данных Эхо-Кг у больных с КАГ в зависимости от наличия СД и его отсутствия выявил более высокие показатели ИММ ЛЖ у больных группы КАГ+СД, несмотря на более высокие значения ППТ (Таблица 3.2.1.1).

Таблица 3.2.1.1 – Сравнение эхокардиографических показателей у больных АГ в зависимости от качества контроля АД и наличия СД (M±SD)

Параметры	КАГ без СД (n=44)	КАГ с СД (n=96)	РАГ с СД (n=74)	РАГ без СД (n=119)	P КАГ+СД vs КАГ без СД	P КАГ+СД vs РАГ+СД	P РАГ+СД vs РАГ без СД
ЛП, мм	36,9±3,9	38,7±6,4	43,6±4,2	41,3±4,5	0,19	0,0000	0,0008
- мужчины	38,4±3,6	40,3±5,0	44,4±4,3	43,1±3,8	0,25	0,004	0,16
- женщины	34,9±3,5	38,1±6,8	43,1±4,1	39,5±4,5	0,15	0,0000	0,0000
АО, мм	32,2±4,2	33,6±3,4	34,2±5,0	35,3±4,1	0,41	0,73	0,12
- мужчины	33,8±4,9	35,5±3,7	37,4±6,1	36,8±3,8	0,52	0,54	0,52
- женщины	30,1±2,8	31,8±1,7	32,3±2,8	33,7±3,8	0,29	0,7	0,04
КДР, мм,	46,4±3,4	48,2±3,9	47,8±4,2	47,8±4,2	0,05	0,93	0,62
- мужчины	48,5±2,3	49,9±4,2	50±5,6	49,9±3,2	0,26	0,94	0,92
- женщины	44,0±2,8	47,5±3,6	47±3,5	45,7±3,9	0,004	0,48	0,08
КСР, мм	29,2±2,5	25,3±5,2	30,3±3,8	30,3±3,8	0,15	0,07	0,51
- мужчины	30,6±1,8	29,1±7,3	33±4,6	32,1±3,2	0,47	0,025	0,31
- женщины	27,3±2,1	29,3±4,1	29,2±2,9	28,4±3,4	0,13	0,86	0,22
ФВ, %	67,3±3,1	67,3±6,0	66,8±5,6	66,6±5,2	0,99	0,56	0,79
- мужчины	66,7±3,1	67,2±5,5	63,7±4,9	65,2±5,2	0,75	0,02	0,22
- женщины	68,1±3,1	67,4±6,2	68,7±5,2	68±4,8	0,72	0,26	0,52
МЖПд, мм	11,6±1,4	11,3±1,4	13,8±2,3	13,9±2,6	0,36	0,0000	0,72
- мужчины	10,9±1,1	11,5±1,6	14,4±2,3	15,1±2,7	0,23	0,0000	0,20
- женщины	10,9±1,4	11,2±1,4	13,4±2,4	12,7±1,8	0,58	0,0000	0,07
ЗСд, мм	10,4±1,3	10,0±1,5	12,7±2	12,9±2,2	0,32	0,0000	0,57
- мужчины	10,9±1,1	10,2±1,6	13,1±1,7	13,8±2,2	0,18	0,0000	0,16
- женщины	9,7±1,3	10±1,4	12,4±2,2	11,9±1,7	0,63	0,0000	0,21
ММ ЛЖ, г	183,3±45,6	200,3±56,6	258,3±72	261,8±86,2	0,19	0,0000	0,74
- мужчины	198,1±48	215,5±66,6	289,8±76	309,4±86,1	0,40	0,0002	0,30
- женщины	164,2±38,9	192,2±49,1	238,4±62,3	213,3±53,4	0,09	0,0000	0,03
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	92,9±20,5	113,9±27,9	128,2±31,5	127,9±37,6	0,002	0,004	0,96
- мужчины	96,0±22,4	124,2±22,2	136,1±35,6	142,7±40,5	0,0009	0,18	0,45
- женщины	88,3±17,8	109,6±29,1	123,3±28	112,8±27,3	0,04	0,02	0,06

## Продолжение таблицы 3.2.1.1

Параметры	КАГ без СД (n=44)	КАГ с СД (n=96)	РАГ с СД (n=74)	РАГ без СД (n=119)	P КАГ+СД vs КАГ без СД	P КАГ+СД vs РАГ+СД	P РАГ+СД vs РАГ без СД
ППТ, м <sup>2</sup>	1,9±0,2	2,0±0,1	2±0,2	2,0±0,2	0,04	0,09	0,27
- мужчины	2,1±0,2	2,1±0,1	2,1±0,2	2,2±0,2	0,72	0,53	0,29
- женщины	1,8±0,2	1,9±0,1	1,9±0,2	1,9±0,2	0,005	0,64	0,38
ОТС	0,44±0,05	0,46±0,06	0,56±0,11	0,56±0,10	0,05	0,004	0,66
- мужчины	0,48±0,04	0,43±0,06	0,56±0,10	0,58±0,11	0,04	0,0000	0,29
- женщины	0,47±0,06	0,45±0,06	0,56±0,12	0,54±0,09	0,34	0,0000	0,56
ИММ, г/м <sup>2,7</sup>	62,8±13,82	76,8±14,4	94,5±22,2	91,4±26,5	0,0009	0,0000	0,41
- мужчины	64,7±0,06	78,1±19,8	95,1±25,3	99,5±28,3	0,04	0,01	0,31
- женщины	60,2±9,8	76,2±16,3	94,2±20,4	83,3±21,8	0,006	0,0000	0,01
ВМН	188,4±34,1	207,8±41,4	191,8±39,6	201,4±36,8	0,08	0,02	0,10
- мужчины	183,1±25,9	214,3±40,8	191,6±29,7	194,1±31,6	0,04	0,04	0,73
- женщины	197,4±43,5	202,7±34,7	191,9±45,1	208,5±40,1	0,73	0,14	0,05
ДМС	121,2±24,4	115±28,1	175,2±49,7	203,4±64,9	0,35	0,0000	0,002
- мужчины	131,4±25,6	117,7±39,9	198,5±43,8	232,2±68,8	0,28	0,0000	0,02
- женщины	108±15,4	205,4±41,8	160,5±48	175,6±46,8	0,42	0,0000	0,17

Примечания: ЛП – левое предсердие; АО – аорта; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; ФВ – фракция выброса; МЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ЗСд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу; ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММ ЛЖ – индекс ММ ЛЖ; ППТ – площадь поверхности тела; ОТС – относительная толщина стенок; ВМН – внутримиекардиальное напряжение; ДМС – диастолический миекардиальный стресс; P<sub>КАГ+СД vs КАГ без СД</sub> – сравнение больных КАГ с СД и КАГ без СД; P<sub>КАГ+СД vs РАГ+СД</sub> – сравнение больных КАГ с СД и РАГ+СД; P<sub>РАГ+СД vs РАГ без СД</sub> – сравнение больных РАГ с СД и РАГ без СД. Красным цветом выделены статистически значимые отличия.

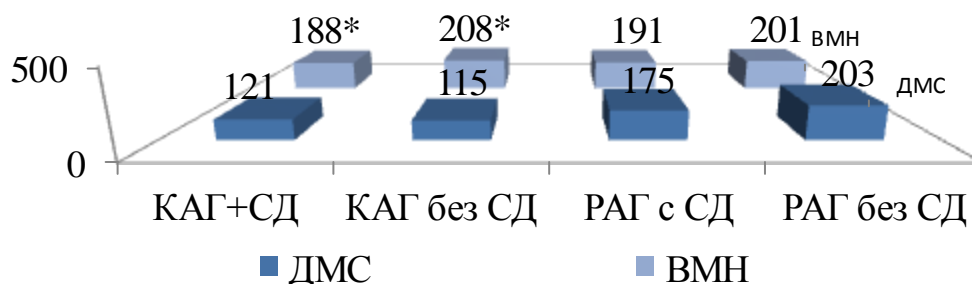
Учитывая половые особенности в развитии морфофункциональных изменений ЛЖ, было проведено раздельное сравнение этих параметров у женщин и мужчин. Согласно этому анализу различие по показателям ИММ ЛЖ сохранялось как у мужчин, так и у женщин. Кроме того, у мужчин было выявлено дополнительное различие по ОТС ЛЖ. Других различий морфометрических показателей миокарда у больных КАГ с наличием и отсутствием СД выявлено не было.

Сравнение больных СД в зависимости от качества контроля АД выявило закономерные отличия по толщине стенок и размеров ЛЖ, и, соответственно, ММ ЛЖ и ИММ ЛЖ в виде более высоких показателей этих параметров у пациентов группы РАГ+СД по сравнению с группой КАГ+СД. Кроме того, больные группы РАГ+СД имели более высокие значения размеров левого предсердия (ЛП) и ОТС ЛЖ, чем лица группы КАГ+СД. Все эти различия сохранялись независимо от пола, за исключением сопоставимых показателей ММ ЛЖ, индексированной к площади поверхности тела у мужчин, однако при индексации по росту это различие сохранялось. Кроме того, у мужчин дополнительно было отмечено различие показателей фракции выброса в виде более низких значений при РАГ+СД.

При сравнении больных РАГ в зависимости от наличия СД межгрупповые различия документированы только по размерам ЛП. Данные различия были значимо больше при СД. Однако в ходе раздельного сравнения мужчин и женщин с РАГ в зависимости от наличия СД было обнаружено, что различия имели место только среди женщин (у мужчин отсутствовали). При этом более высокие значения размеров ЛП у женщин с СД сочетались со значимо меньшими линейными размерами аорты. Кроме того, у женщин имело место различие по ММ ЛЖ, которая была значимо больше при СД, а также по ИММ ЛЖ, рассчитанного при использовании аллоритмического коэффициента поправки на рост в степень 2,7, но не к площади поверхности тела, что могло быть обусловлено вариабельностью массы тела.

Как известно, внутримиокардиальное напряжение (ВМН), отражающее силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки желудка, характеризует постнагрузку и связано с перегрузкой давлением. Его значения были сопоставимы во всех сравниваемых группах, за исключением более низких показателей в группе РАГ+СД, чем у лиц группы КАГ+СД. Исходя из уравнения Лапласа, согласно которому стресс стенки желудочка прямо пропорционален давлению крови, мы сравнили показатели среднединамического АД. В группе КАГ оно действительно оказалось выше, чем в группе РАГ ( $125,1 \pm 13,7$  и  $115,9 \pm 13,7$ ,  $p=0,0000$ ), что было обусловлено более высоким уровнем ДАД. Сравнение ВМН в зависимости от пола позволило установить, что эти различия имели место только среди мужчин. Более того, такое различие у мужчин с СД было характерно не только для резистентной, но и для контролируемой АГ, тогда как у женщин с КАГ показатели ВМН с наличием и отсутствием СД значимо не отличались.

Показатели диастолического стресса при КАГ у больных с СД и без такового были сопоставимыми. Вместе с тем, при РАГ у пациентов с СД значения диастолического миокардиального стресса оказались значимо ниже, чем у пациентов РАГ без СД, что могло быть обусловлено более низкими значениями ДАД. Однако при сравнении диастолического стресса его значения у лиц группы РАГ+СД существенно превышали таковые у больных группы КАГ+СД. Межгрупповые различия диастолического стресса у больных СД в зависимости от контроля АД имели место у лиц обоего пола, тогда как в группах РАГ они определялись только среди мужчин. Интересно также отметить, что у больных КАГ значения внутримиокардиального напряжения превышали диастолический миокардиальный стресс, тогда как у больных РАГ они были приблизительно равны (Рисунок 3.2.1.1).



Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Рисунок 3.2.1.1 – Сравнение показателей внутримиокардиального напряжения (ВМН) и диастолического миокардиального стресса (ДМС) в разных группах больных

Типы геометрии ЛЖ представлены на рисунке 3.2.1.2.

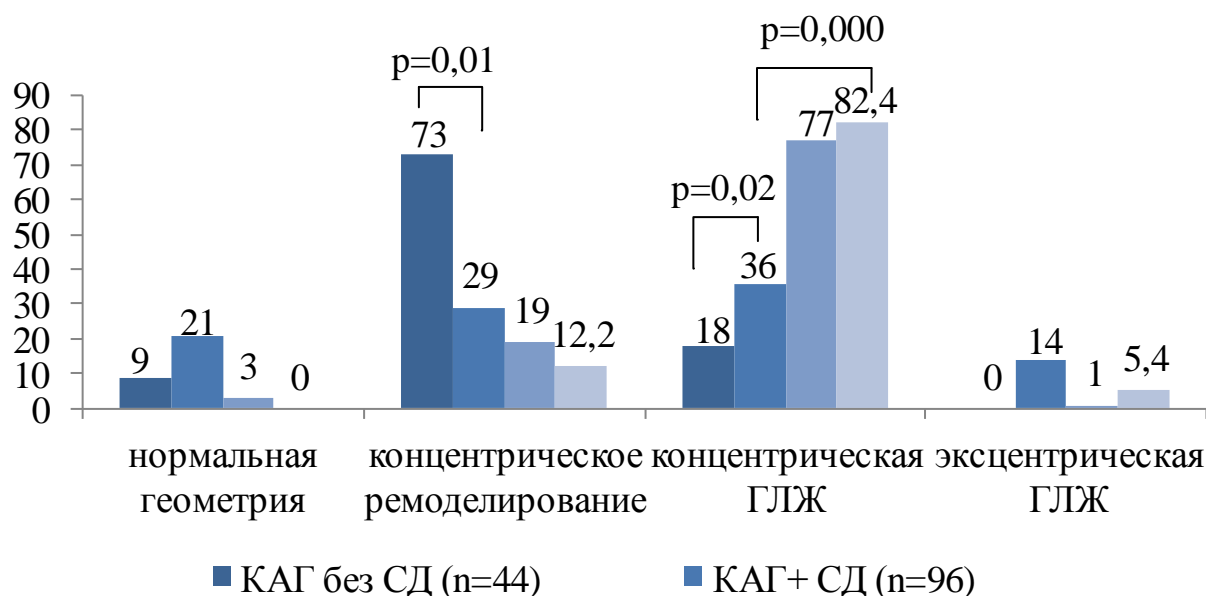


Рисунок 3.2.1.2 – Типы ремоделирования левого желудочка в зависимости от качества контроля АД и наличия СД

Согласно рисунку 3.2.1.2 у больных группы РАГ+СД нормальной геометрии не было ни в одном случае, у 9 пациентов (12,2%) имело место концентрическое ремоделирование, эксцентрическая ГЛЖ зафиксирована у 4 больных (5,4%), и у большинства пациентов ( $n=61$  (82,4%)) формировалась концентрическая гипертрофия ЛЖ.

В целом, распределение пациентов по геометрическим моделям ЛЖ в группе РАГ+СД было сопоставимым с таковыми в группе РАГ без СД. В то же время у больных КАГ+СД частота концентрической ГЛЖ и концентрического ремоделирования ЛЖ и нормальной геометрии была

сопоставимой, а эксцентрическая ГЛЖ встречалась лишь у 13 больных (14%). При этом обращало на себя внимание, что концентрическая ГЛЖ у больных КАГ+СД встречалась в 2,3 раза реже, чем у больных группы РАГ+СД ( $\chi^2=46,9$ ,  $p=0,0000$ ), но в 2 раза чаще, чем у больных группы КАГ без СД ( $\chi^2=4,7$ ,  $p=0,02$ ). Преобладающим типом геометрической модели у больных КАГ без СД было концентрическое ремоделирование ( $n=32$  (73%)), частота которого была в 2,5 раза выше, чем у больных группы КАГ+СД.

При анализе особенностей ремоделирования ЛЖ в зависимости от пола, отраженном на рисунке 3.2.1.3, было выявлено, что в группе РАГ+СД частота обоих типов ГЛЖ у женщин и мужчин не имела значимых отличий при тенденции к более частому концентрическому ремоделированию у мужчин ( $p=0,08$ ). У больных группы КАГ+СД частота концентрической ГЛЖ и концентрическое ремоделирование ЛЖ у женщин по сравнению с мужчинами фиксировалась незначимо чаще ( $p=0,07$  и  $p=0,16$ ), а эксцентрическая ГЛЖ – существенно чаще ( $\chi^2=8,72$ ,  $p=0,008$ ). Вместе с тем, в группах КАГ без СД и РАГ без СД половых различий частоты разных типов геометрических моделей выявлено не было.

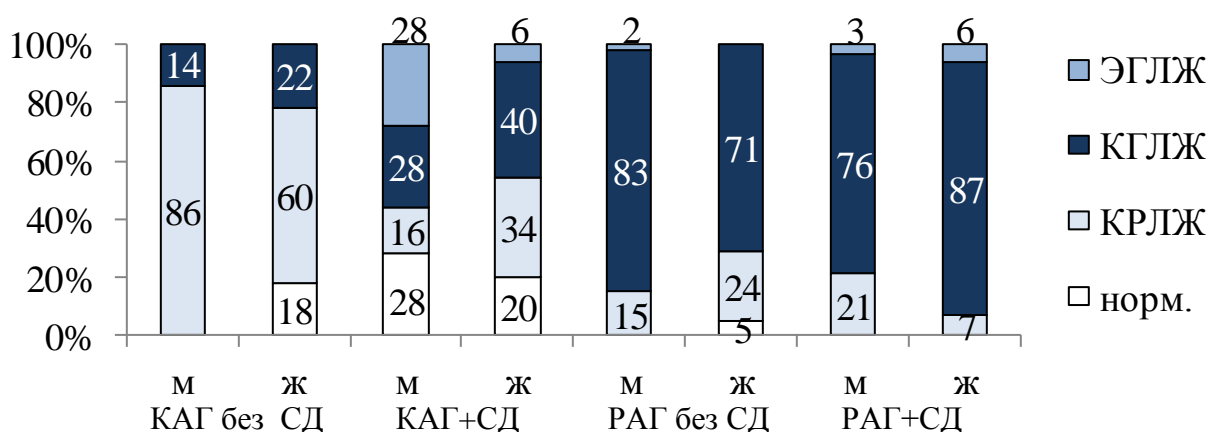


Рисунок 3.2.1.3 – Типы ремоделирования левого желудочка в зависимости от качества контроля АД, наличия СД и половой принадлежности

Изучение показателей центральной гемодинамики, представленных в таблице 3.2.1.2, значимых отличий этих показателей у больных СД при контролируемой и резистентной АГ от таковых без СД не выявило.

Таблица 3.2.1.2 – Показатели центральной гемодинамики у больных АГ с разным контролем АД в зависимости от наличия и отсутствия СД (M±SD)

Параметр	КАГ без СД	КАГ с СД	РАГ с СД	РАГ без СД	P КАГ+СД vs КАГ без СД	P КАГ+СД vs РАГ+СД	P РАГ+СД vs РАГ без СД
ЧСС, уд/мин	68,5±8,5	71,7±10,7	63±13,8	64,7±9,6	0,34	0,004	0,37
УПСС, у.е.	45,4±10,4	44,4±13,7	54,9±13	57,1±11,7	0,84	0,002	0,29
ОПСС, дин×с/см <sup>-5</sup>	1888±405,1	1941,8±672	2203,2±503,1	2278,1±558,6	0,82	0,045	0,41
КДО, мл	100,6±16,6	92,2±18,2	107,4±26,9	108,4±22,5	0,20	0,027	0,80
КСО, мл	31,5±5,9	29,8±5,2	36,9±12,6	36,8±11,3	0,41	0,023	0,95
УО, мл	69,1±12,1	65,5±10,3	70,5±16	71,6±13,5	0,44	0,318	0,65
МОК, л/мин	4,8±1,2	4,6±1,4	4,4±0,9	4,6±1	0,69	0,468	0,14
СИ, мл/м <sup>2</sup>	2,5±0,8	2,4±0,6	2,2±0,4	2,3±0,4	0,84	0,041	0,25
КДИ, мл/м <sup>2</sup>	52,6±8,8	54,2±7,2	53,8±11,6	53,3±9	0,75	0,947	0,74
КСИ, мл/м <sup>2</sup>	16,5±3,3	17,5±3,8	18,5±5,8	18±4,7	0,64	0,734	0,58
<p>Примечания: ЧСС – частота сердечных сокращений; УПСС – удельное периферическое сосудистое сопротивление; ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем, УО – ударный объем; МОК – минутный объем крови; СИ – сердечный индекс; КДИ – конечный диастолический индекс; КСИ – конечный систолический индекс; P КАГ+СД vs КАГ без СД – сравнение больных КАГ с СД и КАГ без СД; P КАГ+СД vs РАГ+СД – сравнение больных КАГ с СД и РАГ + СД; P РАГ+СД vs РАГ без СД – сравнение больных РАГ с СД и РАГ без СД. Красным цветом выделены статистически значимые отличия.</p>							

Вместе с тем при сравнении групп больных СД у пациентов группы РАГ+СД обнаружены более высокие значения удельного периферического и общего периферического удельного сопротивления по сравнению с группой КАГ+СД. Кроме того, у больных РАГ+СД имели место более высокие значения конечного систолического и диастолического объемов, чем у больных группы КАГ+СД, и более низкие значения сердечного индекса.

Таким образом, по результатам данного этапа работы были впервые исследованы особенности структурно-функционального состояния сердца и центральной гемодинамики сердца у больных резистентной и контролируемой АГ в зависимости от наличия и отсутствия СД, а также половой принадлежности. Было выявлено, что особенностями эхокардиографической картины у больных КАГ в сочетании с СД по сравнению с больными КАГ без СД являются более высокие значения ИММ ЛЖ независимо от половой принадлежности, более высокая частота концентрической ГЛЖ, а также более высокие показатели ВМН у мужчин. Среди больных группы КАГ+СД нормальная геометрия ЛЖ, концентрическое ремоделирование и концентрическая ГЛЖ встречались с относительно равной частотой при более редком выявлении эксцентрической ГЛЖ. При этом у женщин в сравнении с мужчинами имела место тенденция к более высокой частоте концентрической ГЛЖ и концентрического ремоделирования и значимо меньшая частота эксцентрической ГЛЖ. Различий состояния центральной гемодинамики у больных КАГ с наличием и отсутствием СД выявлено не было. Развитие РАГ у больных с СД сопровождалось увеличением размеров ЛП и ММ ЛЖ, значимым возрастанием частоты концентрической гипертрофии ЛЖ как у мужчин, так и у женщин, а также существенным снижением ФВ ЛЖ у мужчин. Дополнительными особенностями больных группы РАГ+СД по сравнению с пациентами группы КАГ+СД были более выраженные нарушения центральной гемодинамики в виде увеличения объемов ЛЖ, роста периферического сопротивления и более низких значений сердечного

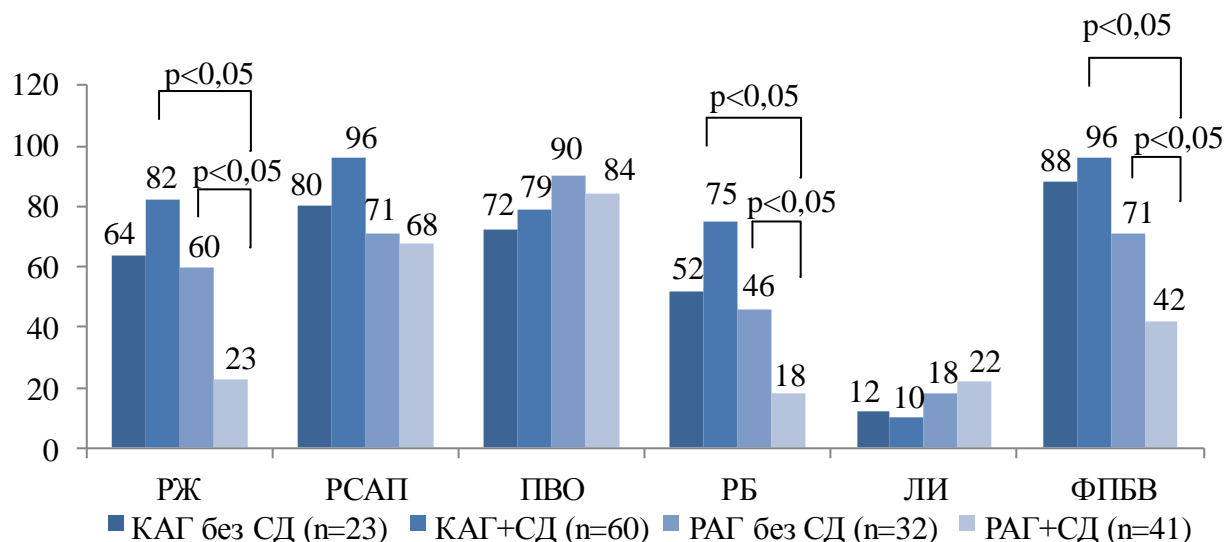
индекса. При этом показатели внутримиеокардиального напряжения в группе РАГ+СД оказались существенно выше таковых в группе КАГ+СД, но только у мужчин, тогда как диастолический миеокардиальный стресс был значимо ниже у лиц обоего пола. При РАГ отличительными особенностями больных с наличием СД в сравнении с пациентами без СД были более высокие значения размера ЛП и ИММ ЛЖ на фоне меньших размеров восходящей аорты у женщин. Среди геометрических моделей ЛЖ доминирующим типом у лиц обоего пола с РАГ была концентрическая гипертрофия. Показатели внутримиеокардиального напряжения у больных группы РАГ+СД были сопоставимы с таковыми при РАГ без СД, однако у мужчин с СД уровень диастолического стресса был более низким, чем в отсутствии СД. Различий показателей центральной гемодинамики у больных РАГ с наличием СД и без такового, как и в случае сравнения больных КАГ с наличием и отсутствием СД, не наблюдалось.

### **3.2.2 Особенности МРТ-картины головного мозга и церебрального кровотока**

Результаты сравнения МРТ-картины головного мозга у больных АГ в зависимости от качества контроля АД и наличия СД представлены на рисунке 3.2.2.1.

Следует отметить, что, поскольку возраст оказывает существенное влияние на развитие структурных повреждений головного мозга, в данном фрагменте работы сравнительный анализ частоты МРТ-признаков повреждения головного мозга проводился у лиц, сопоставимых по возрасту. Для этих целей была выбрана возрастная категория от 51 до 60 лет, как наиболее многочисленная и сопоставимая по половому составу.

Согласно результатам, представленным на рисунке 3.2.2.1, при сравнении больных с КАГ значимых межгрупповых различий у больных с наличием и отсутствием СД по частоте основных МРТ-признаков структурного повреждения головного мозга выявлено не было.



Примечания: РЖ – расширение желудочков; РСАП – расширение субарахноидальных пространств; ПБВ в ПВО – повреждение белого вещества в перивентрикулярной области; РБ – расширение борозд; ЛИ – лакунарные инфаркты; ФПБВ – фокальные повреждения белого вещества.

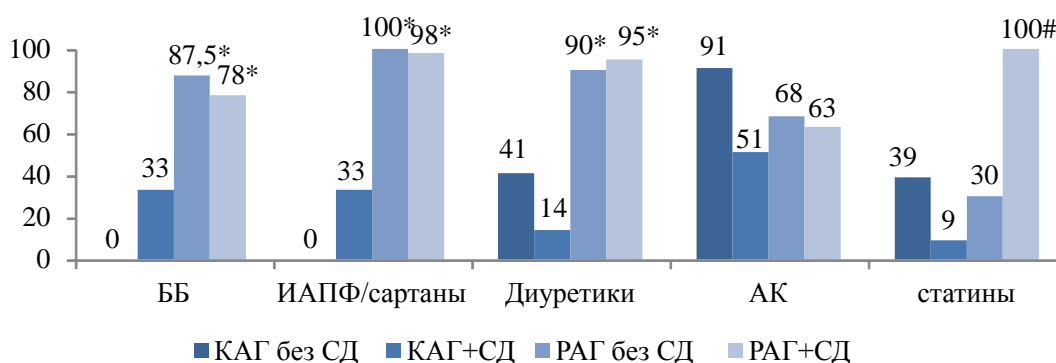
Рисунок 3.2.2.1 – Частота встречаемости МРТ-признаков цереброваскулярных изменений в обследованных группах пациентов (%) в возрастном диапазоне от 51 до 60 лет

Сравнение больных РАГ в зависимости от наличия СД и его отсутствия, напротив, показало, что у больных группы РАГ+СД в сравнении с пациентами группы РАГ без СД частота расширения желудочков и борозд, а также наличия фокальных повреждений белого вещества оказалась неожиданно ниже. Повреждения белого вещества в ПВО имели место у подавляющего большинства больных всех четырех групп без существенных межгрупповых различий. Доля пациентов с лакунарными инфарктами в группах РАГ+СД и РАГ без СД была сопоставимой. Поскольку достаточно часто церебральные инфаркты имеют тромбоэмболическую этиологию, мы сравнили частоту фибрилляции предсердий у больных РАГ в зависимости от наличия и отсутствия СД. Согласно такому сравнению значимых отличий выявлено не было ((5 (16%) и 3 (7%), соответственно,  $p=0,22$ ).

Как следует из сравнения больных СД с контролируемой и резистентной АГ, утрата контроля АД у больных СД ассоциировалась с уменьшением частоты фокальных повреждений белого вещества (в 2,3 раза) и увеличением доли больных с лакунарными инфарктами (2,1 раза), что могло быть

обусловлено трансформацией фокальных повреждений белого вещества в лакунарные инфаркты. Частота повреждения белого вещества в ПВО у больных групп РАГ+СД и КАГ+СД была сопоставимой, однако нарушения ликвородинамики у больных группы РАГ+СД определялись значимо реже, чем в группе КАГ+СД.

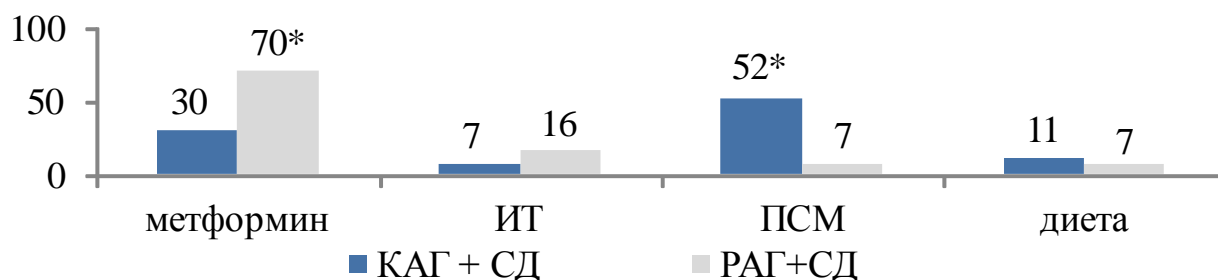
Учитывая то, что антигипертензивная и сопутствующая терапия могли оказывать влияние на частоту МРТ-признаков структурного повреждения головного мозга, мы проанализировали профиль этой терапии. Как следует из рисунка 3.2.2.2, у больных РАГ частота приема бета-блокаторов, блокаторов РААС и диуретиков существенно превышала таковую у больных с КАГ. Доля пациентов, принимающих статины, у больных группы РАГ+СД была выше, чем во всех остальных группах.



Примечания: \* –  $P < 0,05$  – для сравнения с больными с контролируемой АГ; # –  $P < 0,05$  – для сравнения с другими группами; АК – антагонисты кальция.

Рисунок 3.2.2.2 – Профиль антигипертензивной и липидснижающей терапии

На рисунке 3.2.2.3 отражена структура сахароснижающей терапии, согласно которой у больных группы РАГ+СД в сравнении с больными группы КАГ+СД частота приема метформина была существенно выше, а использования препаратов сульфонилмочевины, напротив, ниже.



Примечания: ИТ – инсулинотерапия; ПСМ – препараты сульфонилмочевины; \* –  $P < 0,05$ .

Рисунок 3.2.2.3 – Структура сахароснижающей терапии

Оценка индекса Эванса проводилась только среди больных РАГ, среди которых данные были доступны для 22 больных РАГ+СД и 20 больных РАГ без СД. Клиническая характеристика обследованных больных представлена в таблице 3.2.2.1.

Таблица 3.2.2.1 – Сравнительная клиничко-демографическая характеристика обследованных больных (n (%),  $M \pm SD$ )

Параметры	РАГ с СД (n=22)	РАГ без СД (n=20)
Возраст, годы	60,1±6,4*	50,4±9,8
Пол (м)	10 (45,4%)	7 (41,2%)
АД-24, мм рт. ст.	159,6±18,2/81,8±12,6	160,7±12,0/95,6±12,6*
Офисное АД, мм рт. ст.	174,7±20,5/94,9±16,2	169,9±17,9/101,9±12,8
Офисная ЧСС-24, уд/мин	70,1±10,7	73,9±14,4
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,9±4,9	28,7±4,0*
НьА1с, %	6,9±1,4	4,6±0
Гликемия натощак, ммоль/л	7,8±1,5	5,9±0,5
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	67,8±20,2	79,9±8,7

Примечания: \* –  $P < 0,05$ ; АД-24 – среднесуточное артериальное давление, ЧСС-24 – среднесуточная частота сердечных сокращений, СКФ- скорость клубочковой фильтрации, n – количество.

Средние значения индекса Эванса (Рисунок 3.2.2.4) у больных СД были незначимо выше, чем у пациентов без РАГ ( $p=0,11$ ), однако при сравнении лиц старше 50 лет межгрупповых различий индекса Эванса выявлено не было.



Рисунок 3.2.2.4 – Значения индекса Эванса у больных резистентной АГ в зависимости от наличия и отсутствия СД

Среди обследованного нами контингента больных признаки атрофии головного мозга (норма по возрастным группам до 60 лет – до 0,264; 61–80 лет – до 0,294) имели место у трети больных РАГ в сочетании с СД и у каждого пятого пациента РАГ без СД (Рисунок 3.2.2.5). Вместе с тем, межгрупповые различия по частоте атрофии были незначимыми ( $p=0,24$ ). У двух больных группы РАГ+СД и одного пациента РАГ без СД значения индекса Эванса были более 0,30, что соответствует проявлениям гидроцефалии. Поскольку клинической картины нормотензивной гидроцефалии в виде триады синдромов – нарушения походки, деменции, недержания мочи, а также других специфических МРТ-признаков у этих пациентов не было, расширения ликворных пространств относили к проявлениям атрофии головного мозга, а не к нормотензивной гидроцефалии.

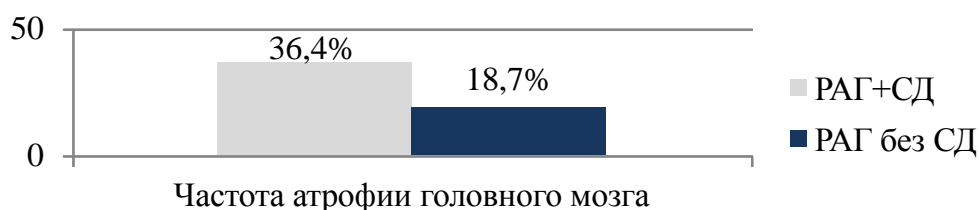


Рисунок 3.2.2.5 – Частота атрофии головного мозга согласно значениям индекса Эванса у больных резистентной АГ в зависимости от наличия СД и его отсутствия

Таким образом, в данном разделе работы впервые проведено сравнение МРТ-признаков повреждения головного мозга у больных с контролируемой и

резистентной АГ в зависимости от наличия и отсутствия СД 2-го типа. Показано, что при достижении целевых значений АД частота нарушений ликвородинамики, повреждений белого вещества и ишемических очагов у больных с наличием СД и его отсутствием была сопоставимой. Развитие резистентности к антигипертензивной терапии у больных СД сопровождается увеличением частоты лакунарных инфарктов и уменьшением фокальных ишемических повреждений. Среди больных РАГ наличие СД ассоциируется с меньшей частотой расширения боковых желудочков фокальных повреждений белого вещества. При сопоставлении косвенных признаков атрофии головного мозга у больных РАГ с наличием и отсутствием СД в возрасте старше 50 лет значимых различий не выявлено.

### **3.2.3 Особенности структурно-функционального состояния почек, почечных артерий и почечного кровотока**

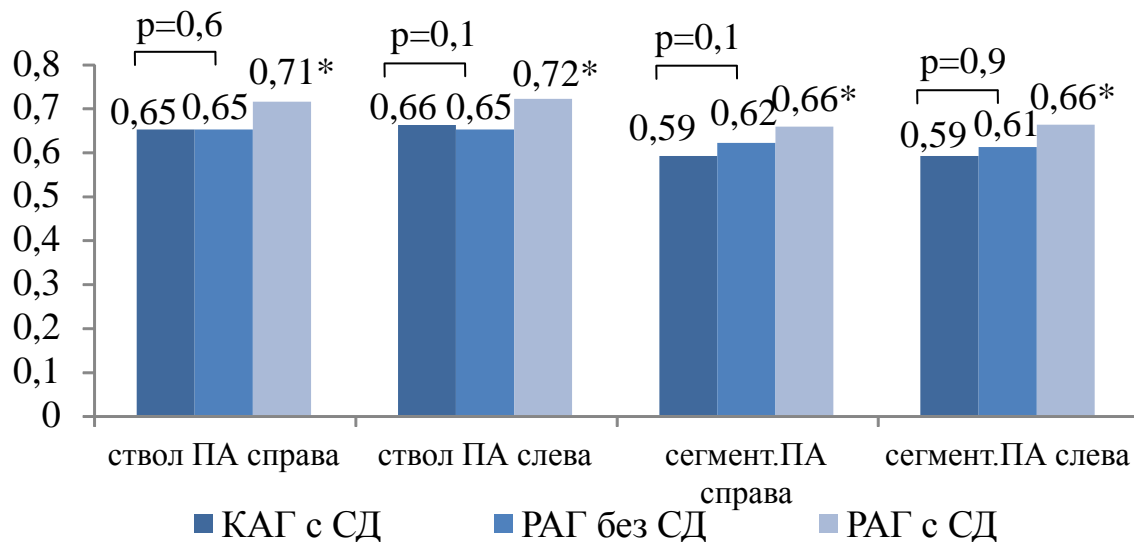
В данном фрагменте представлены результаты сравнительного анализа очистительной функции почек и почечного кровотока у больных контролируемой и резистентной АГ в зависимости от наличия или отсутствия СД 2-го типа. Сравнение МРТ-картины почек и почечных артерий проведено только среди пациентов с РАГ.

Результаты сравнения состояния почечного кровотока и СКФ представлены в таблице 3.2.3.1. Согласно проведенному анализу у больных группы РАГ+СД в сравнении с пациентами группы РАГ без СД имели место более высокие показатели резистивных индексов (RI), что было результатом значимого увеличения пиковых скоростей в систолу и их снижения в диастолу. При этом соотношение RI в стволе к RI на уровне сегментарных артерий в группах РАГ+СД и РАГ без СД было сопоставимым. В то же время средние значения СКФ у больных группы РАГ+СД были существенно ниже, чем у лиц группы РАГ без СД.

Таблица 3.2.3.1 – Показатели почечного кровотока и очистительной функции почек у больных РАГ с наличием и отсутствием СД и у больных контролируемой АГ в сочетании с СД 2-го типа (M±SD)

Показатели	КАГ+ СД (n=96)	РАГ+ СД (n=74)	РАГ без СД (n=119)	P КАГ+СД vs РАГ+СД	P РАГ+СД vs РАГ без СД
Vps. ствол ПА справа, см/с	84,2±22	89,4±24,5	80,4±20,3	0,35	0,01
Ved. ствол ПА справа, см/с	28,8±8,1	25,5±9,5	29±9,1	0,13	0,02
RI ствол ПА справа	0,65±0,04	0,71±0,08	0,65±0,06	0,0003	0,0000
Vps. сегм. ПА справа, см/с	44,7±8,2	46±10,3	44,2±9,3	0,58	0,25
Ved. сегм. ПА справа, см/с	16,8±2,8	15,3±4,7	17,8±4,3	0,14	0,0007
RI сегм. ПА справа	0,63±0,04	0,66±0,09	0,59±0,07	0,13	0,0000
Vps. ствол ПА слева, см/с	79,7±19,2	87,2±24,5	80,5±22,3	0,17	0,073
Ved. ствол ПА слева, см/с	27,2±7,2	23,8±8,6	27,5±8,4	0,08	0,007
RI ствол ПА слева	0,66±0,05	0,72±0,08	0,66±0,13	0,0002	0,002
Vps. сегм. ПА слева, см/с	44±8,6	46,5±10,7	43,4±10,1	0,29	0,07
Ved. сегм. ПА слева, см/с	16,7±3,3	15,4±4,7	17,6±4,5	0,20	0,005
RI сегм. ПА слева	0,62±0,05	0,66±0,09	0,59±0,07	0,026	0,0000
RI ствол ПА/RI сегм. ПА справа	1,05±0,06	1,09±0,07	1,1±0,1	0,007	0,87
RI ствол ПА/RI сегм. ПА слева	1,06±0,07	1,09±0,09	1,12±0,17	0,11	0,25
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	82,5±11,8	75,4±19,9	80,1±16,7	0,013	0,04
Примечания: P КАГ+СД vs РАГ+СД – сравнение больных КАГ с СД и РАГ+СД; P РАГ+СД vs РАГ без СД – сравнение больных РАГ с СД и РАГ без СД; Vps. – пиковая систолическая скорость кровотока; ПА – почечная артерия; сегм.ПА – сегментарные ПА; Ved. – конечная диастолическая скорость кровотока, RI – резистивный индекс; СКФ – скорость клубочковой фильтрации. Красным цветом выделены статистически значимые отличия.					

При сравнении параметров почечного кровотока у больных СД в зависимости от качества контроля АД было установлено, что утрата контроля АД ассоциировалась с ростом внутрисосудистого сопротивления на уровне ствола и сегментарных артерий (Таблица 3.2.3.1) при тенденции к более высоким пиковым скоростям и более низким показателям скорости в диастолу, а также с более высокими показателями соотношения резистивных индексов в стволе к таковым на уровне сегментарных артерий. При этом больные группы РАГ+СД отличались от пациентов группы КАГ+СД более низкими значениями СКФ. Кроме того, обращал на себя внимание тот факт, что показатели внутривисцерального кровотока у больных группы РАГ+СД были близки к таковым у больных РАГ без СД (Рисунок 3.2.3.1). При этом максимальные показатели резистивных индексов в почечных артериях отмечались у больных РАГ+СД.



Примечания: ПА – почечные артерии; сегмент. – сегментарные; \* – сравнение с другими группами.

Рисунок 3.2.3.1 – Значения резистивных индексов у больных КАГ, ассоциированной с СД, и при РАГ с наличием и отсутствием СД

Поскольку возраст оказывает несомненное влияние на структуру сосудистой стенки и функцию почек, был проведен отдельный сравнительный анализ показателей почечного кровотока и СКФ в сопоставимых по возрасту группах больных. Для этого была выбрана

возрастная категория от 51 до 60 лет. Результаты сравнения приведены в таблице 3.2.3.2. Из анализа таблицы 3.2.3.2 следует, что практически все межгрупповые различия утратили статистическую значимость, за исключением более высоких показателей соотношения резистивных индексов в стволе и сегментарных артериях у больных группы РАГ+СД по сравнению с группой КАГ+СД.

Сравнение показателей данных МРТ у больных РАГ с наличием и отсутствием СД проводили в сопоставимых по половозрастному составу и основным клиническим данным группах. Клиническая характеристика больных данного сравнения представлена в таблице 3.2.3.3.

Структура проводимой антигипертензивной терапии в количественном и процентном отношении представлена в таблице 3.2.3.4, из которой видно, что частота использования разных фармакологических групп была сопоставимой. В среднем пациенты принимали по четыре антигипертензивных препарата.

Таблица 3.2.3.2 – Допплерографические параметры почечного кровотока и очистительной функции почек у больных в возрасте от 51 до 60 лет (M±SD)

Показатели	КАГ+ СД	РАГ+СД	РАГ без СД	P КАГ+СД vs РАГ+СД	P РАГ+СД vs РАГ без СД
Vps. ствол ПА справа, см/с	72,11±21,7	88,07±25	80,99±23,9	0,064	0,259
Ved. ствол ПА справа, см/с	26,06±8,7	28,96±10	28,81±9,8	0,374	0,950
RI ствол ПА справа	0,65±0,1	0,67±0,1	0,65±0,1	0,182	0,063
Vps. сегм. ПА справа, см/с	43,69±7,4	44,68±8,2	43,66±8,8	0,728	0,649
Ved. сегм. ПА справа, см/с	16,93±3,0	17,28±4,5	17,63±4,1	0,804	0,758
RI сегм. ПА справа	0,62±0,1	0,61±0,1	0,6±0,1	0,580	0,291
Vps. ствол ПА слева, см/с	73,48±20,5	82,59±25	79,06±18,9	0,260	0,516
Ved. ствол ПА слева, см/с	25,96±9,7	25,86±8,7	27,18±7,7	0,974	0,519
RI ствол ПА слева	0,65±0,1	0,68±0,1	0,65±0,1	0,143	0,078
Vps. сегм. ПА слева, см/с	42,64±8,3	46,08±9	43,44±10,9	0,259	0,319
Ved. сегм. ПА слева, см/с	16,51±3,3	17,75±4,7	17,34±4,3	0,404	0,727
RI сегм. ПА слева	0,62±0,1	0,62±0,1	0,6±0,1	0,955	0,218
RI ствол ПА/RI сегм.ПА справа	1,05±0,1	1,1±0,1	1,09±0,1	0,029	0,705
RI ствол ПА/RI сегм.ПА слева	1,06±0,1	1,11±0,1	1,1±0,1	0,117	0,795
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	82,96±11,2	82,52±19,6	78,32±15,1	0,907	0,305
Примечания: P КАГ+СД vs РАГ+СД – сравнение больных КАГ с СД и РАГ+СД; P РАГ+СД vs РАГ без СД – сравнение больных РАГ с СД и РАГ без СД; Vps. – пиковая систолическая скорость кровотока; ПА – почечная артерия; сегм.ПА – сегментарные ПА; Ved. – конечная диастолическая скорость кровотока; RI – резистивный индекс; СКФ – скорость клубочковой фильтрации. Красным цветом выделены статистически значимые отличия.					

Таблица 3.2.3.3 – Клиническая характеристика больных РАГ с наличием и отсутствием СД 2-го типа (n (%), M±SD)

Показатели	РАГ с СД (n=28)	РАГ без СД (n=17)
Возраст, годы	60,7±6,5	57,7±5,0
Мужской пол,	10 (37%)	6 (35%)
ИБС	18 (64%)	9 (53%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,8±5,3	32,2±4,9
Абдоминальное ожирение	24(85%)	13 (76%)
Офисное САД/ДАД, мм рт. ст.	170,2±17,9/ 90,5±15,1	165,8±18,6/ 96,7±10,9
САД/ДАД-24, мм рт. ст.	156,8±16,9/ 81,9,0±13,5	154,8±11,9/ 88,5±10,4
Офисная ЧСС, уд/мин	69,4±12,1	71,8±10,3
Креатинин крови, мкмоль/л	89,6±31,8	79,2±17,3
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	72,3±17,3	80,9±16,4
Продолжительность АГ, годы	22,8±11,4	25,4±11,5
Продолжительность СД, годы	6,5±4,2	-
Базальная гликемия, ммоль/л	8,1±2,3	6,3±0,5
НbA1c, %	6,9±1,3	-
ОХС, ммоль/л	45±1,3	-
Примечания: n – число больных; РАГ – резистентная артериальная гипертония; СД – сахарный диабет; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; АД-24 – среднесуточные показатели; ЧСС – частота сердечных сокращений; рСКФ – скорость клубочковой фильтрации; НbA1c – гликированный гемоглобин; ОХС – общий холестерин; вчСРБ – С-реактивный белок.		

Таблица 3.2.3.4 – Структура антигипертензивной терапии (n (%))\_

Группа препаратов	РАГ+СД (n=28)	РАГ (n=17)
Бета-блокаторы	24 (85,7)	13 (76,5)
ИАПФ/сартаны	28 (100)	17 (100)
Диуретики	28 (100)	17 (100)
Антагонисты кальция	22 (78,5)	11 (64,7)
Верошпирон	10 (35,7)	4 (29)
Примечания: n – число больных; ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; РАГ – резистентная артериальная гипертония; СД – сахарный диабет.		

В состав сахароснижающей терапии у всех больных СД входил метформин, 4 пациента (37%) дополнительно принимали другие пероральные гипогликемические средства, на инсулинотерапии находились 5 человек (19%). Статины использовали все больные РАГ с СД и 53% пациентов РАГ без СД.

В ходе этого сравнения данных МРТ значимых различий объемов надпочечников, почек, объемов их коркового и мозгового веществ, а также диаметров почечных артерий у больных РАГ с наличием и отсутствием СД выявлено не было (Таблица 3.2.3.5). Вместе с тем, соотношение мозгового вещества правой почки к корковому веществу у больных группы РАГ+СД было существенно выше, чем у лиц группы РАГ без СД. Размеры надпочечников в обеих группах находились в пределах нормальных значений (2,0–3,5 см<sup>3</sup>).

Таблица 3.2.3.5 – Морфометрические параметры почек по данным МРТ у больных РАГ с наличием и отсутствием СД 2-го типа (M±SD)

Показатели	РАГ без СД (n=17)	РАГ+СД (n=28)	p
ЧЛС справа, мм	114,9±8,3	117,2±7,5	0,499
ЧЛС слева, мм	114,9±8,3	117,2±7,5	0,499
Диаметр ПА справа, мм	6,7±1,3	6,6±1,1	0,873
Диаметр ПА слева, мм	7,3±1,5	7,4±1,1	0,793
V правой почки, мл <sup>3</sup>	168,2±42,4	180,9±39,3	0,341
V левой почки, мл <sup>3</sup>	201,6±62,6	192,2±46,6	0,597
V коры правой почки, мл <sup>3</sup>	66,5±16,3	65,2±21,7	0,841
V коры левой почки, мл <sup>3</sup>	74,0±28,0	70,2±26,0	0,668
V мозг. в-ва правой почки, мл <sup>3</sup>	101,6±31	115,7±23,1	0,113
V мозг. в-ва левой почки, мл <sup>3</sup>	127,6±41,4	122±27,5	0,619
V надпочечника справа, мл <sup>3</sup>	1,6±0,5	1,9±0,8	0,350
V надпочечника слева, мл <sup>3</sup>	2,8±1	2,4±0,9	0,475
V мозг.в-ва/V коры правой почки	1,6±0,4	1,9±0,5	0,02
V мозг.в-ва/V коры левой почки	1,8±0,5	1,9±0,5	0,5

Примечания: ЧЛС – чашечно-лоханочная система; ПА – почечная артерия, V – объем; V мозг. в-ва – объем мозгового вещества. Красным цветом выделены статистически значимые отличия.

Особенности МРТ-структуры почечных артерий по данным расчетов ИУ у больных РАГ в сочетании с СД были изучены при сравнении ИУ в трех

сегментах ПА (проксимальный, средний и дистальный). В данный этап исследования были включены 28 пациентов с РАГ, ассоциированной с СД. Группу сравнения составили 17 пациентов с РАГ без СД, сопоставимых по половозрастному составу и основным клиническим данным (группа сравнения). Клиническая характеристика обследованных больных была представлена выше, в таблице 3.2.3.3. Сравнительный анализ показателей ИУ ПА в разных сегментах ПА у больных РАГ в зависимости от наличия СД и его отсутствия каких-либо значимых отличий не выявил (Таблица 3.2.3.6).

Таблица 3.2.3.6 – Показатели индексов усиления в стенках почечных артерий по данным МР-ангиографии с контрастированием ( $M \pm SD$ )

Параметры	Правая		Левая		Р справа	Р слева
	РАГ+СД	РАГ	РАГ+СД	РАГ		
Прокс. часть	1,56±0,42	1,58±0,52	1,64±0,42	1,54±0,37	0,66	0,27
Ср. часть	1,66±0,46	1,72±0,51	1,63±0,46	1,67±0,49	0,84	0,73
Дист. часть	1,76±0,54	1,8±0,66	1,62±0,41	1,78±0,60	0,51	0,56

Поскольку накопление контраста в сосудистой стенке может быть связано с воспалительным процессом, мы провели сравнение уровня вчСРБ. Согласно этому сравнению значимых межгрупповых отличий выявлено не было ( $3,5 \pm 3,1$  мг/л у больных с СД и  $4,2 \pm 3,1$  мг/л у лиц без СД).

Таким образом, по результатам данного этапа работы были впервые изучены особенности почечной гемодинамики и очистительной функции почек у больных с контролируемой и резистентной АГ в зависимости от наличия и отсутствия СД. Нами установлено, что более высокие показатели резистивности кровотока в ПА и более низкие значения СКФ у больных РАГ, ассоциированной с СД, по сравнению с пациентами группы РАГ без СД, а также с больными КАГ, ассоциированной с СД, и обусловлены разницей в возрасте. При сравнении сопоставимых по возрасту групп больных значимых отличий этих показателей выявлено не было, за исключением более высокого соотношения внутрисосудистого сопротивления на уровне ствола к сопротивлению в сегментарных артериях у больных группы РАГ+СД в

сравнении с группой КАГ+СД. Вместе с тем, показатели внутривисочечного кровотока у больных СД с контролируемой АГ были близки к таковым у больных РАГ без СД. Кроме того, были впервые проанализированы особенности МРТ-картины почек, надпочечников и структуры стенки ПА у больных РАГ с наличием и отсутствием СД. Результаты такого сравнения значимых различий морфометрических характеристик у больных РАГ, ассоциированной с СД, по сравнению с пациентами РАГ без СД не выявили, за исключением более высоких показателей соотношения объемов мозгового вещества правой почки к объему коркового вещества. ИУ в почечных артериях, по данным МРТ с контрастированием, у больных РАГ с наличием и отсутствием СД также оказались сопоставимыми, что могло быть следствием одинаковой степени хронического субклинического воспаления по данным оценки вчСРБ.

### **3.2.4 Особенности периферической и церебральной вазореактивности**

Состояние периферической и церебральной вазореактивности было изучено в трех группах больных: КАГ+СД (n=73), КАГ без СД (n=30) и РАГ+СД (n=32) – с доступными результатами пробы с реактивной гиперемией.

Клиническая характеристика обследованных больных представлена в таблице 3.2.4.1.

Группы контролируемой АГ с наличием и отсутствием СД были сопоставимы по основным клиническим данным и отличались лишь более низкими значениями индекса массы тела в группе без СД (P=0,0001). Больные группы РАГ с СД были старше пациентов группы КАГ с СД (P=0,0000), имели более высокие значения АД и более низкий уровень HbA1c (P=0,0002), а также более высокую частоту атеросклероза сонных артерий.

Таблица 3.2.4.1 – Сравнительная клинико-демографическая характеристика  
(n (%), M±SD)

Показатели	КАГ без СД (n=30)	КАГ+СД (n=73)	РАГ+СД (n=32)
Возраст, годы	49,8±8,2	51,6±4,8	59,1±8,6*
Мужской пол	22 (50%)	58 (80%)	22 (68%)
АД-24, мм рт. ст.	128,1±8,5/ 80,1±7,5	128,4±10,6/ 75,0±6,0	167,7±18,5 /86,7±16,6
Офисное АД, мм рт. ст.	124,6±10,6/ 80,2±7,5	123,8±13,2/ 82,5±9,3	157,5±18,2 /76,5±9,7
Офисная ЧСС, уд/мин	73,2±8,4	74,1±8,9	68,5±10,5
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,7±4,0*	32,9±3,9	35,9±4,9
ИБС	2 (7%)	12 (16%)	20 (63%)*
ОНМК	1 (3%)	0	5 (16%)
Атеросклероз сонных артерий	11 (37%)	34 (45%)	30 (94%)*
Гликемия натощак, ммоль/л	5,6±0,6	8,5±3,3	7,8±1,8
НbA1c, %	-	8,5±1,5	7,0±1,8*
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	96,6±12,9	89,8±11,8	70,4±19,7
Примечания: * – P<0,05 в сравнении с группой КАГ+СД; АД-24 – среднесуточное АД; ЧСС-24 – среднесуточная частота сердечных сокращений (ЧСС); ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; НbA1c – гликозилированный гемоглобин; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.			

При сравнении состояния периферической вазореактивности у больных с КАГ было установлено, что наличие СД ассоциировалось с более низкими значениями ЭЗВД (Рисунок 3.2.4.1) и чувствительности эндотелия к напряжению сдвига (Рисунок 3.2.4.2).

Кроме того, в группе РАГ+СД значения ЭЗВД были еще ниже, чем в группе КАГ+СД, при отсутствии значимых различий средних значений чувствительности эндотелия к напряжению сдвига. Показатели эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНЗВД) во всех группах были сопоставимыми.

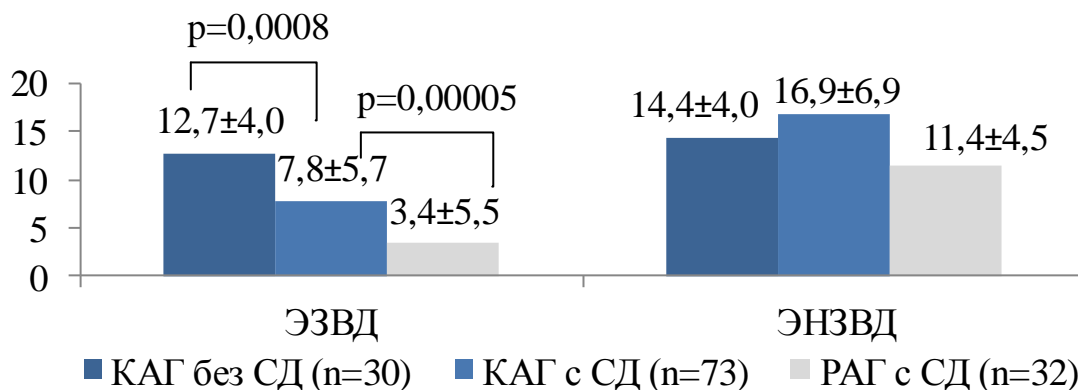


Рисунок 3.2.4.1 – Показатели эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации у пациентов с контролируемой АГ с наличием СД и без него и у больных РАГ в сочетании с СД (%;  $M \pm SD$ )

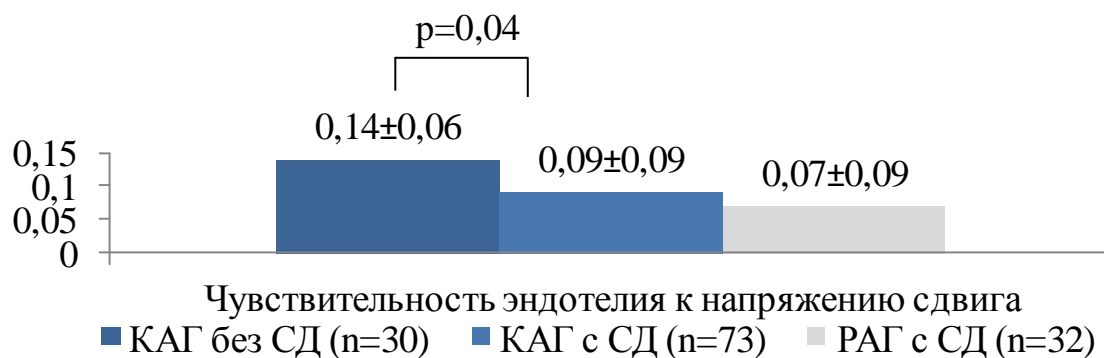


Рисунок 3.2.4.2 – Чувствительность эндотелия к напряжению сдвига у пациентов с контролируемой АГ с наличием СД и без него и у больных РАГ в сочетании с СД ( $M \pm SD$ )

Частота нарушенной вазореактивности плечевой артерии представлена на рисунке 3.2.4.3. Согласно полученным данным при КАГ среди больных СД нарушение периферической вазореактивности встречалось значительно чаще, чем среди лиц без СД ( $\chi^2=14,5$ ,  $p=0,001$ ), но существенно реже, чем при РАГ в сочетании с СД ( $\chi^2=10,3$ ,  $p=0,013$ ).

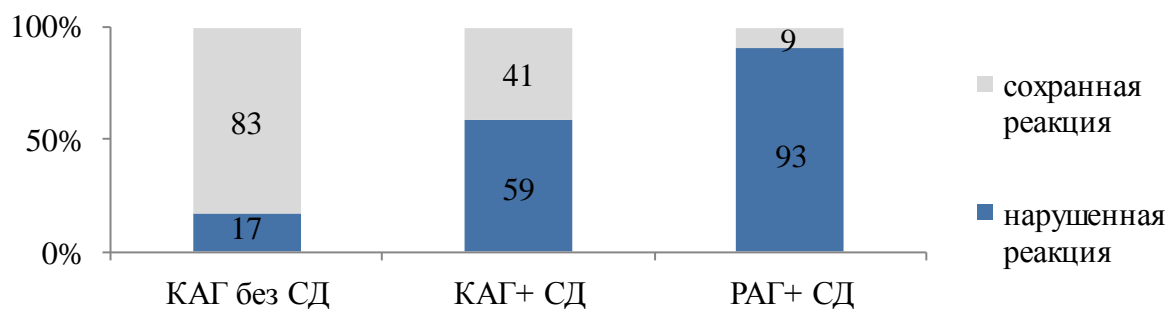


Рисунок 3.2.4.3 – Распределение больных в зависимости от результатов пробы с реактивной гиперемией при контролируемой АГ с наличием СД и без него и у больных РАГ в сочетании с СД

Церебральная вазореактивность по результатам пробы с задержкой дыхания (тест на гиперкапнию) и гипервентиляцией (тест на гипокапнию) была оценена у 30 больных группы КАГ без СД, 33 пациентов группы КАГ+СД и у 27 больных группы РАГ+СД, их клинико-демографическая характеристика отражена в таблице 3.2.4.2.

Таблица 3.2.4.2 – Сравнительная клинико-демографическая характеристика обследованных больных ((n) %, M±SD)

Параметры	КАГ без СД (n=30)	КАГ+ СД (n=33)	РАГ+ СД (n=27)
Возраст, годы	49,8±8,2	54,1±4,0	59,1±8,6*
Пол (м)	22 (50%)	25 (76%)	29 (68%)
АД-24, мм рт. ст.	128,1±8,5/ 80,1±7,5	129,0±9,8/ 76,3±5,4	158,1±18,3*/ 75,8±10,6
Офисное АД, мм рт. ст.	124,6±10,6/ 80,2±7,5	125,4±11,3/ 85,3±9,2	167,3±16,7*/ 86,2±17,2
Офисная ЧСС, уд/мин	73,2±8,4	73,5±7,6	70,2±10,1
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,7±4,0*	33,3±4,1	35,9±4,9
ИБС	2 (7%)	6 (18%)	17 (63%)
ОНМК	1 (3%)	0	4 (15%)
Атеросклероз сонных артерий	11 (37%)	14 (42%)	26 (96%)*
Гликемия натощак, ммоль/л	5,6±0,6	8,3±2,9	7,8±1,8
НbA1c, %	-	8,4±1,3	7,0±1,8*
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	96,6±12,9	97,0±9,4	70,4±19,7
Примечание: сокращения аналогичны таковым в таблице 3.2.4.1. * – P<0,05 в сравнении с группой КАГ+СД;			

Согласно представленным в таблице данным больные группы РАГ+СД отличаются от группы КАГ+СД старшим возрастом, более высоким уровнем САД, более частым каротидным атеросклерозом и более низкими значениями HbA1c. Различия у больных группы КАГ касались только ИМТ в виде более высоких значений у больных СД по сравнению с лицами без СД.

Согласно рисункам 3.2.4.4 и 3.2.4.5 у больных группы РАГ+СД по сравнению с группой КАГ+СД имел место меньший ответ на оба провоцирующих стимула: на гиперкапнию (К+) (формула (13)) и гипокапнию (К-), или гипероксию (формула (14)). Сравнение указанных показателей при КАГ в зависимости от наличия СД и его отсутствия выявило различия только по степени снижения пиковой скорости СМА в ответ на гипокапнию (К-) в виде более высокой реакции у больных группы КАГ+СД в сравнении с группой КАГ без СД. Коэффициент гиперкапнии (К+) в обеих группах КАГ был сопоставимым ( $p=0,44$ ).

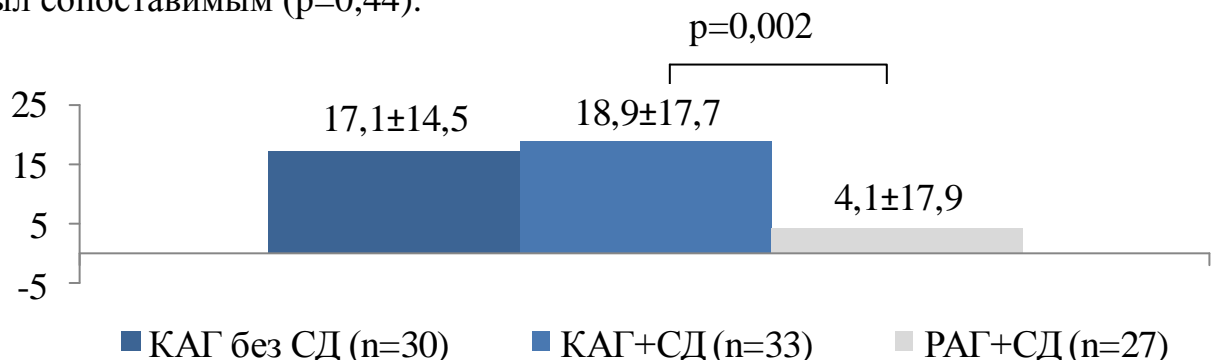


Рисунок 3.2.4.4 – Коэффициенты реакции средней мозговой артерии на гиперкапнию (К (+)) у пациентов с контролируемой АГ с наличием и отсутствием СД и у больных РАГ, ассоциированной с СД (% , M±SD)

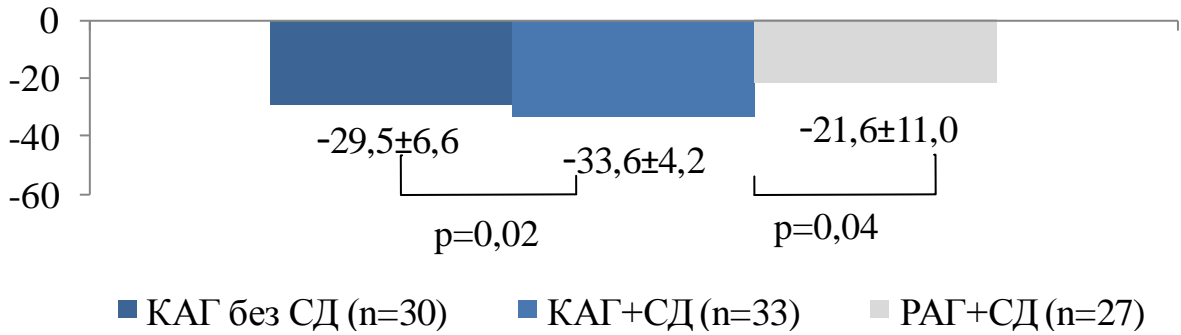


Рисунок 3.2.4.5 – Коэффициенты реакции СМА на гипервентиляцию (коэффициенты гипокапнии K(-)) у пациентов с контролируемой АГ с наличием и отсутствием СД и у больных РАГ, ассоциированной с СД (% M±SD)

Как следует из рисунка 3.2.4.6, нарушенный ответ СМА на гиперкапнию у пациентов группы РАГ+СД встречался существенно чаще, чем в группе КАГ+СД ( $\chi^2=18,1$ ,  $p=0,0000$ ) вследствие более частой парадоксальной реакции по типу вазоконстрикции ( $\chi^2=53,9$ ,  $p=0,000$ ) (Рисунок 3.2.4.7). Среди пациентов с КАГ значимых отличий по частоте нарушения ответа на гиперкапнию в зависимости от наличия или отсутствия СД выявлено не было, однако парадоксальная реакция в группе КАГ+СД по сравнению с группой КАГ без СД встречалась реже ( $\chi^2=4,7$ ,  $p=0,03$ ).

Частота нормальной и сниженной реакции на гипокапнию среди больных СД не имела значимых отличий (Рисунок 3.2.4.8), однако при КАГ сохранная реакция на гипокапнию у лиц с СД встречалась чаще, чем у больных без СД ( $\chi^2=11,0$ ,  $p=0,006$ ).

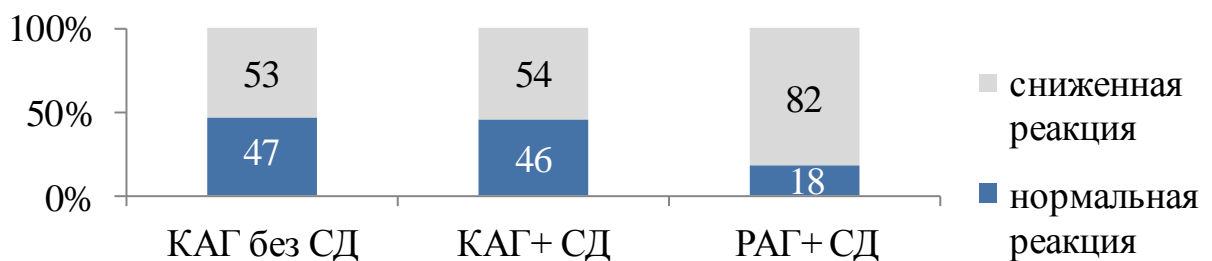


Рисунок 3.2.4.6 – Распределение больных в зависимости от реакции кровотока СМА в тесте с задержкой дыхания при контролируемой АГ с наличием СД и без него и у больных РАГ с СД

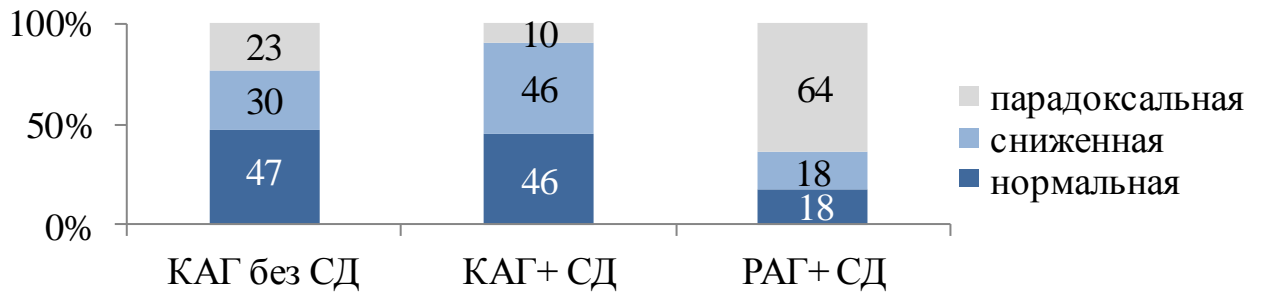


Рисунок 3.2.4.7 – Распределение больных в зависимости от реакции кровотока СМА в тесте с задержкой дыхания при контролируемой АГ с наличием СД и без него и у больных РАГ с СД (с учетом парадоксальной реакции)

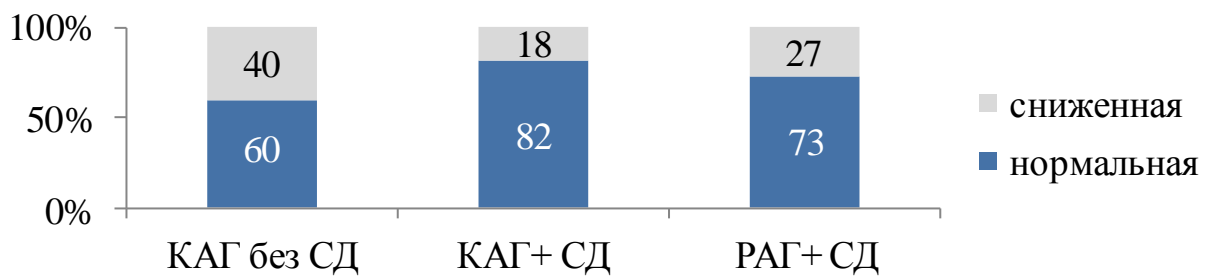


Рисунок 3.2.4.8 – Распределение больных в зависимости от реакции кровотока СМА на гипервентиляцию при контролируемой АГ с наличием СД и без него и у больных РАГ с СД

Сравнение цереброваскулярного резерва (ЦВР) (формула (16)) показало, что у больных СД отсутствие контроля АД сопровождалось снижением этого показателя ( $30,5 \pm 33,1\%$  в группе РАГ+СД и  $65,5 \pm 13,3\%$  в группе КАГ+СД,  $p=0,003$ ). У больных КАГ значимых различий ЦВР между больными с наличием и отсутствием СД выявлено не было ( $65,4 \pm 13,3\%$  и  $49,2 \pm 26,3\%$ , соответственно,  $p=0,07$ ).

При изучении корреляционных связей периферической и церебральной вазореактивности с поражением органов мишеней, представленных в таблице 3.2.4.3, нами было установлено, что снижение степени ЭЗВД плечевой артерии имело связь с МРТ-признаком нарушений ликвородинамики в виде расширения III желудочка головного мозга, с увеличением индекса Эванса (как показателя мозговой атрофии), а также с повышением внутрисосудистого сопротивления в почечных артериях и снижением СКФ. При этом уменьшение степени вазодилатационного ответа СМА на

гиперкапнию сопровождалось ухудшением ликвородинамики и более выраженным повреждением белого вещества в перивентрикулярной области.

Таблица 3.2.4.3 – Корреляционные связи показателей церебральной и периферической вазореактивности с признаками поражения органов-мишеней

Показатели	K(+) СМА	ЭЗВД ПА, %
Показатели МРТ головного мозга		
Длина хиазмальной цистерны	r=-0,66 p=0,26	-
Тело бокового желудочка	r=-0,64 p=0,025	-
Рога бокового желудочка	r=-0,60 p=0,039	-
Поперечный размер III желудочка	-	r=-0,60 p=0,014
Длина квадригеминальной цистерны	r=-0,61 p=0,045	-
Средняя плотность МРТ-сигнала в перивентрикулярной области	r=-0,66 p=0,02	
Индекс Эванса		r=-0,77, p=0,002
Показатели функции почек и почечного кровотока		
RI магистральных ПА		r=-0,40, p=0,045
RI сегментарных ПА		r=-0,66, p=0,001
СКФ		r=0,43, p=0,044
Примечания: K(+) СМА – коэффициент гиперкапнии средней мозговой артерии; ЭЗВД ПА – эндотелий-зависимая вазодилатация плечевой артерии; RI – резистивные индексы; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.		

Таким образом, в рамках данного раздела работы впервые представлены данные об особенностях периферической и церебральной вазореактивности у больных СД с разным качеством контроля АД. Согласно полученным результатам для СД характерна высокая частота нарушения периферической вазореактивности и снижение степени ЭЗВД даже при адекватном контроле АД. Закономерно, что утрата контроля АД у больных СД ассоциировалась с прогрессивным ухудшением вазореактивности плечевой артерии. Состояние ЭЗВД плечевой артерии во всех группах не имело значимых отличий. Что касается церебральной вазореактивности, то средние значения ответа СМА на гиперкапнию, отражающего резерв вазодилатации, при успешном контроле АД у больных с наличием и отсутствием СД были сопоставимыми. Ответ на гипокапнию и частота сохранной вазоконстрикторной реакции у

пациентов с СД была выше, чем у больных без СД, однако общий цереброваскулярный резерв не имел значимых отличий. Утрата контроля АД у больных СД сопровождалась значимым снижением обеих реакций СМА (как вазодилатационной, так и вазоконстрикторной), что определяло более низкие значения общего цереброваскулярного резерва. Кроме того, у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, выявлена связь нарушений периферической и церебральной вазореактивности с признаками поражения органов-мишеней в виде расстройств ликвородинамики, уменьшения объемов головного мозга, с нарастанием повреждения белого вещества, а также с нарушениями почечного кровотока и снижением фильтрационной функции почек.

### **3.3 Особенности показателей СМАД**

В данном фрагменте работы проведены попарные сравнения двух сопоставимых по полу и возрасту групп больных: 1) РАГ+СД и РАГ без СД; 2) КАГ+СД и КАГ без СД. Клиническая характеристика обследованных пациентов и показатели СМАД представлены в таблице 3.3.1.

Как следует из этой таблицы, наличие СД у больных с РАГ ассоциировалось с более высокими показателями ПАД (обусловленного более низкими значениями ДАД) и меньшей нагрузкой повышенным ДАД. При этом частота изолированной систолической АГ в группе РАГ+СД была выше почти в 2 раза, чем у больных группы РАГ без СД (35(52%) и 16(24%),  $p=0,0007$ ,  $\chi^2=11,43$ ). Кроме того, в группе РАГ+ СД в отличие от группы РАГ без СД имела место более низкая вариабельность ЧСС.

При КАГ между больными с СД и без такового также имели место различия по уровню среднесуточного ДАД, пульсового АД в дневной период, а также по вариабельности САД днем в виде более высоких показателей у больных СД.

Таблица 3.3.1 – Показатели СМАД в группах контролируемой и резистентной АГ с наличием и отсутствием СД 2-го типа (M±SD, n (%))

Показатели	РАГ+СД (n=67)	РАГ без СД (n=67)	КАГ+СД (n=74)	КАГ без СД (n=44)	P <sub>РАГ+СД vs РАГ без СД</sub>	P <sub>КАГ+СД vs КАГ без СД</sub>
Возраст, годы	61±7,3	59,2±5,2	54,8±3,2	56±3,9	0,11	0,172
Женский пол	41 (61)	39 (58)	37 (52)	21 (48)	0,62	0,52
САД-24, мм рт. ст.	155,2±15	156,6±14,9	126,3±8,5	128,3±10,1	0,607	0,284
ДАД-24, мм рт. ст.*	79,4±11,6	89,6±11,5	76,2±6,4	80±8,5	0,001	0,013
ПАД-24, мм рт. ст.	75,8±14,8	67±11	50,1±7,1	48,3±7,9	0,001	0,264
ЧСС-24, уд.мин	64,5±10,1	66,4±10,1	70,7±8,4	74±8,1	0,272	0,063
Нагрузка САД-24, %	84,5±14,9	84,3±17,9	27,5±18,2	28,5±21,2	0,949	0,803
Нагрузка ДАД-24, %*	33,9±30,2	56,5±30,6	17,4±17	27±23,3	0,001	0,022
САД-день, мм рт. ст.	158,4±15,9	159,4±15,3	129,7±9,5	131,4±8,5	0,730	0,373
ДАД-день, мм рт. ст.*	83±12,7	92,9±12	79,3±7,8	83,6±8,7	0,001	0,014
ПАД-день, мм рт. ст.	75,6±14,5	66,2±11	50,4±7,4	47,8±6,5	0,001	0,091
ЧСС-день, уд.мин	66,5±10,8	69,1±10,9	74,9±13,7	77,3±15,4	0,177	0,481
Нагрузка САД-день, %*	79,7±20,1	80,2±22,2	25,4±18,3	23,4±21,9	0,884	0,617
Нагрузка ДАД-день, %*	33,8±31,7	55,9±32,3	17,6±17,8	29,7±24,7	0,001	0,006
САД-ночь, мм рт. ст.	149,1±16,7	151±17,1	117,5±8,6	118,6±6,8	0,501	0,532
ДАД-ночь, мм рт. ст.	72,8±12,2	82,1±11,1	68±7	69,9±8,5	0,001	0,245
ПАД-ночь, мм рт. ст.	75,8±15,5	67,6±12	49,2±7,3	47,9±5,7	0,001	0,396
ЧСС-ночь, уд.мин	60,8±9,7	60,6±9,3	64,6±8,5	62,5±8,2	0,913	0,336
Нагрузка САД-ночь, %	13,9±3,8	14,7±5,1	32,5±24,2	37,6±23,5	0,329	0,329

## Продолжение таблицы 3.3.1

Показатели	РАГ+СД (n=67)	РАГ без СД (n=67)	КАГ+СД (n=74)	КАГ без СД (n=44)	P РАГ+СД vs РАГ без СД	P КАГ+СД vs КАГ без СД
Нагрузка ДАД-ночь, %	9,6±2,4	9,9±3,1	15,9±16,5	19±20,6	0,419	0,419
SD <sub>САД</sub> 24, мм рт. ст.	17,3±4,9	17,1±4,1	14,2±2,9	13,2±2,1	0,862	0,097
SD <sub>ДАД</sub> 24, мм рт. ст.	12,1±3,1	12,3±3,1	11,2±2,4	11±2,1	0,699	0,641
SD <sub>САД</sub> день, мм рт. ст.	17,2±4,8	16,7±4,5	13,4±3	11,9±1,8	0,544	0,018
SD <sub>ДАД</sub> день, мм рт. ст.	11,5±3,4	11,4±3,4	10,2±2,1	9,4±2,1	0,797	0,297
SD <sub>САД</sub> ночь, мм рт. ст.	13,9±3,8	14,7±5,1	10,7±3,5	11,5±3,4	0,283	0,344
SD <sub>ДАД</sub> ночь, мм рт. ст.	9,6±2,4	9,9±3,1	8,2±2,8	8,9±3	0,571	0,327
SD <sub>ЧСС</sub> 24, уд/мин	6,7±3	8,6±3,5	7,7±2,1	-	0,002	-
SD <sub>ЧСС</sub> день, уд/мин	6,6±3	8,2±3,8	-	-	0,011	-
SD <sub>ЧСС</sub> ночь, уд/мин	4,3±2,1	5,1±2,5	-	-	0,068	-
СИ САД, %	6,1±8,1	5,2±7,2	9,7±6,1	10,2±4,8	0,532	0,692
Примечания: P РАГ+СД vs РАГ без СД – сравнение больных РАГ+СД и РАГ без СД; P КАГ+СД vs КАГ без СД – сравнение больных КАГ+СД и КАГ без СД. Красным цветом выделены статистически значимые отличия; * – общие различия для больных СД с контролируемой и резистентной АГ при сравнении с больными с сопоставимым уровнем АД без СД. Красным цветом выделены значимые отличия.						

Как следует из рисунка 3.3.1, частота различных паттернов суточных профилей САД у больных с разным качеством контроля АД в зависимости от наличия или отсутствия СД также не имела существенных различий. Характерно, что нарушенный суточный ритм САД имел место у большинства больных РАГ и у чуть более половины пациентов с КАГ.

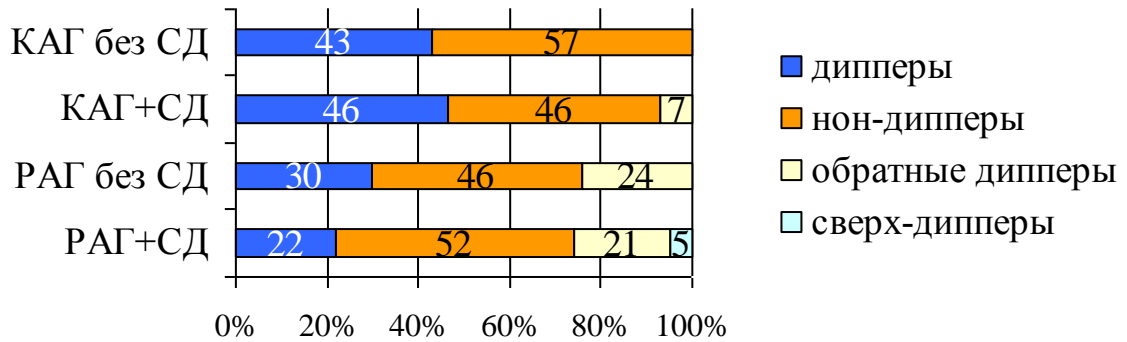


Рисунок 3.3.1 – Суточные профили АД у больных резистентной и контролируемой АГ в зависимости от наличия и отсутствия СД

Таким образом, в рамках данного раздела работы впервые изучены особенности показателей суточного мониторинга АД у больных СД с резистентной и контролируемой АГ. Показано, что наличие СД у больных РАГ ассоциируется с более высокими значениями ПАД вследствие уменьшения ДАД, а также со сниженной вариабельностью ЧСС. Указанные различия по уровню ПАД между больными с наличием СД и без такового были характерны и для КАГ, однако распространялись лишь на дневной период. Дополнительно к этому при КАГ больные СД отличались от лиц без СД более высокими показателями вариабельности САД в дневное время. Частота нарушенного суточного ритма АД у больных с разным качеством АД при наличии и отсутствии СД была сопоставимой, приближаясь к 80% при РАГ и составляя чуть более 50% при КАГ.

### 3.4 Состояние цитокинового и адипокинового профиля, биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции, факторов сосудистого роста и фиброза у больных резистентной АГ в зависимости от наличия СД

Для изучения особенностей биомаркерного профиля у больных РАГ в зависимости от наличия и отсутствия СД был проведен сравнительный анализ в сопоставимых по полу и возрасту группах больных, клиническая характеристика которых представлена в таблице 3.4.1. Различий по основным клиническим данным выявлено не было, за исключением более низких значений диастолического и пульсового АД у больных СД.

Таблица 3.4.1 – Клиническая характеристика пациентов с РАГ с наличием и отсутствием СД 2-го типа (n(%), M±SD)

Показатели	РАГ с СД (n=66)	РАГ без СД (n=67)	p
Возраст, годы	62,0±7,3	59,2±5,3	0,112
Мужской пол	25 (38)	28 (42)	0,645
Офисное САД, мм рт. ст.	167,8±16,4	171,1±19,9	0,312
Офисное ДАД, мм рт. ст.	88,0±14,0	98,0±12,5	0,001
Офисная ЧСС, уд/мин	69,5±10,0	69,2±9,1	0,839
САД-24, мм рт. ст.	155,2±15,0	156,6±14,9	0,607
ДАД-24, мм рт. ст.	79,4±11,6	89,6±11,5	0,001
Пульсовое АД-24, мм рт. ст.	75,8±14,8	67,0±11,0	0,001
ЧСС-24, уд/мин	64,5±10,1	66,4±10,1	0,272
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,7±6,2	33,3±4,7	0,144
Абдоминальное ожирение	78,5%	77,6%	0,91
Количество антигипертензивных препаратов	4,4±1,0	4,2±1,1	0,232
Примечание: сокращения аналогичны таковым в таблице 3.2.4.1.			

Как видно из таблицы 3.4.2, у больных СД имели место значимо более высокие показатели ФНО-альфа, sICAM, GDF-15 и более низкие средние значения адипонектина, а также тенденция к более высокому уровню соотношения ТИМП-1/ММП-9. Других межгрупповых различий выявлено не было.

Таблица 3.4.2 – Лабораторные показатели пациентов с РАГ с наличием и отсутствием СД 2-го типа (M±SD, Me [Q25; Q75])

Показатели	РАГ с СД (n=66)	РАГ без СД (n=67)	p
ФНО-α, пг/мл	5,2±3,3	1,4±0,9	<b>0,001</b>
ИЛ-10, пг/мл	4,7[2,5;6,6]	3,3[2,1;6,4]	0,915
вчСРБ, мг/л	4,1±3,7	3,7±2,7	0,596
ТИМП-1, нг/мл	516,9[336,4;674,9]	591,4[124,7;660,3]	0,378
ММП-9, нг/мл	286,7[117,2;541,8]	233,6[136,3;564,6]	0,98
ММП-2, нг/мл	259,4[215,6;348]	276,5[231,7;332,8]	0,938
ТИМП-1/ММП-9	1,8[0,8;4,5]	1,1[0,6;2,7]	0,164
ТИМП-1/ММП-2	2[1,3;2,8]	1,7[0,4;2,9]	0,541
Лептин, нг/мл	36[18,2;57,6]	23,5[12,7;49,1]	0,482
Резистин, нг/мл	5,3±2,2	5,3±2,3	0,998
Адипонектин, нг/мл	5,6±2,6	7,1±3,2	<b>0,041</b>
АДМА, ммоль/л	0,76±0,12	0,75±0,13	0,619
ИФР-1, мкг/мл	115,0±41,1	112,3±38,0	0,854
ТФР-бета-1	12570[4698;29022]	21306[2271,3;37920]	0,208
sICAM, нг/мл	826±144	427±181	<b>0,015</b>
GDF-15, пг/мл	885±194	621±149	<b>0,004</b>
Примечания: ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа; ИЛ-10 – интерлейкин-10, вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ТИМП-1 – тканевой ингибитор матричных металлопротеиназ 1-го типа; ММП-9 – матриксная металлопротеиназа 9-го типа; ММП-2 – матриксная металлопротеиназа 2-го типа; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; ТФР – трансформирующий фактор роста бета-1; p – сравнение с исходными значениями. Красным цветом выделены статистически значимые отличия.			

Далее была проанализирована частота отклонения различных биохимических маркеров от диапазона нормальных значений. Как следует из таблицы 3.4.3, дополнительных различий выявлено не было.

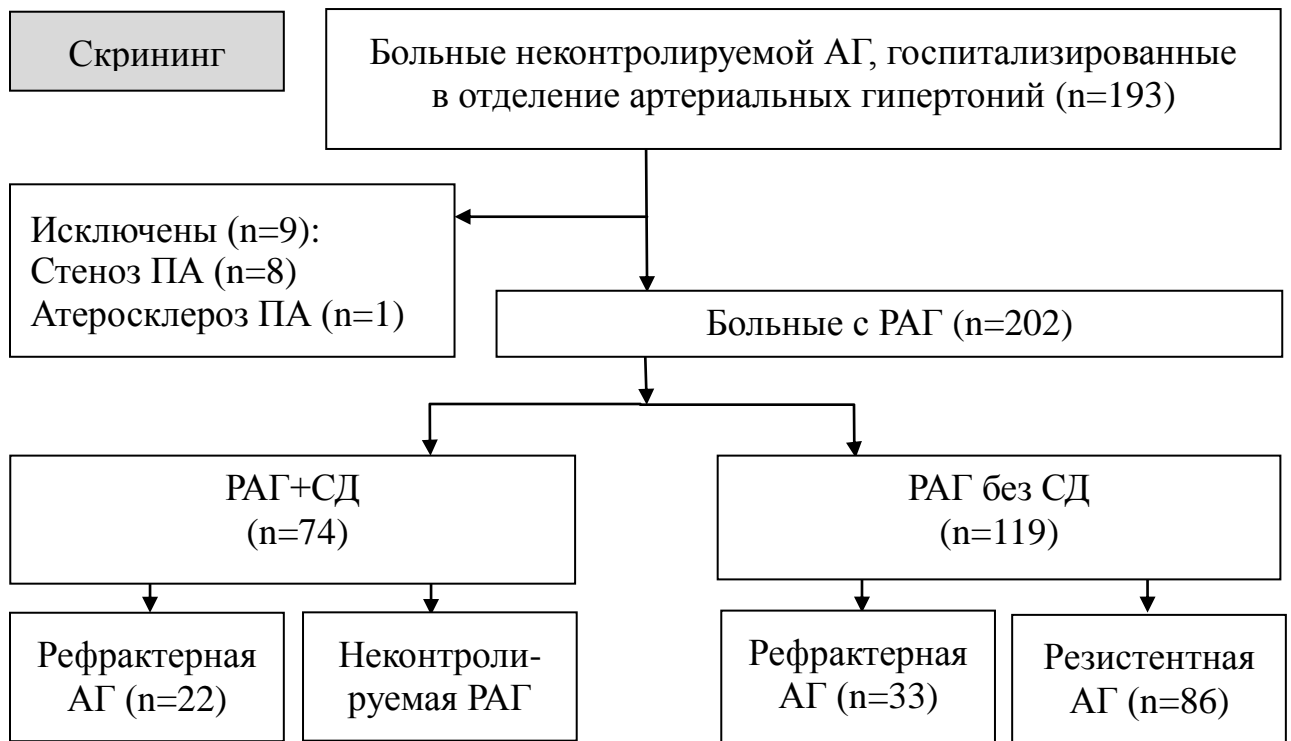
Таблица 3.4.3 – Частота отклонений уровня биомаркеров от нормальных значений

Показатели	РАГ+СД	РАГ без СД	p
Повышение лептина	87%	84%	0,73
Повышение резистина	18,42%	19,35%	0,92
Снижение адипонектина	89,19%	67,74%	<b>0,03</b>
Повышение АДМА	87,50%	77,78%	0,32
Повышение ТИМП-1	17,07%	10,00%	0,40
Повышение ММП-9	69,77%	71,43%	0,87
Повышение ММП-2	16,28%	14,29%	0,81
Повышение вчСРБ	20,51%	9,68%	0,22
Повышение ТФР-бета-1	41,18%	57,14%	0,61
Повышение ИФР-1	94,12%	100,00%	0,84

Таким образом, нами впервые проанализировано состояние цитокинового и адипокинового профиля, биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции, факторов сосудистого роста и фиброза у больных РАГ в зависимости от наличия и отсутствия СД. Установлено, что наличие СД у больных РАГ ассоциировалось с более высоким уровнем ФНО- $\alpha$ , sICAM, GDF-15 и с более низкими средними значениями адипонектина. Другие показатели цитокинового и адипокинового профиля, а также факторы роста и фиброза у больных РАГ с наличием и отсутствием СД были сопоставимыми.

### 3.5 Изучение патофизиологических особенностей рефрактерной АГ

В простое сравнительное одномоментное поперечное исследование были включены 74 пациента с РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, и 119 больных РАГ без СД (блок-схема исследования представлена на рисунке 3.5.1).



Примечание: ПА – почечные артерии.

Рисунок 3.5.1 – Блок-схема исследования

По результатам обследования все больные были разделены на две группы: с рефрактерной АГ и с РАГ. Критерием рефрактерной АГ считали отсутствие контроля АД, несмотря на прием более пяти классов антигипертензивных препаратов, включая длительно действующие тиазидные диуретики и АМКР, документированное на трех визитах в течение минимум шестимесячного периода наблюдения [168]. К неконтролируемой РАГ относили отсутствие контроля АД на фоне лечения тремя-четырьмя антигипертензивными препаратами, включая длительно действующие тиазидные диуретики [168]. Среди больных с истинной РАГ рефрактерная имела место у 22 больных с СД (29,7%) и у 33 пациентов без СД (28%) (Рисунок 3.5.1).

Частота рефрактерной АГ у лиц с СД и без такового была сопоставимой ( $p=0,76$ ), несмотря на различия в возрасте и уровне АД (см. таблицу 3.1.1).

Дальнейший сравнительный анализ проведен в группе больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа. В таблице 3.5.1 представлена клиническая характеристика больных СД с рефрактерной и резистентной АГ, из которой следует, что различий по половозрастному составу, ИМТ, продолжительности АГ и СД, а также частоте инсулинотерапии между двумя группами больных выявлено не было. Частота поражения органов-мишеней в виде каротидного атеросклероза, ГЛЖ, почечной дисфункции, альбуминурии, превышающей стадию А1, ИБС, предшествующих инсультов и инфарктов миокарда также не имела значимых отличий.

Таблица 3.5.1 – Клиническая характеристика пациентов с СД 2-го типа с рефрактерной и неконтролируемой резистентной АГ ( $M \pm SD$ , n (%))

Показатели	Рефрактерная АГ (n=22)	Неконтролируемая РАГ (n=52)	P
Возраст, годы	61,3±7,4	60,1±8,5	0,43
Женский пол	12 (55)	34 (65)	0,43
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,7±6,7	34,4±5,9	0,41
Продолжительность АГ, годы	22,8±10,5	20,1±9,4	0,39
Продолжительность СД, годы	7,6±5,2	8,5±5,4	0,63

Продолжение таблицы 3.5.1

Показатели	Рефрактерная АГ (n=22)	Неконтролируемая РАГ (n=52)	P
ХБП (pСКФ < 60 мл/мин/м <sup>2</sup> )	5 (20)	11 (22)	0,84
Альбуминурия > А1	7 (33)	26 (43)	0,51
Каротидный атеросклероз	22 (100)	44 (83)	0,09
ММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	269,2±81,1	269,9±30,5	0,99
ММ ЛЖ, г/рост(м) <sup>2,7</sup>	93,9±23,9	96,6±18,5	0,64
ГЛЖ (индексация на ППТ)	22(100)	44(90)	0,32
ГЛЖ (индексация на рост (м) <sup>2,7</sup> )	22(100)	52 (100)	-
Инсульт/ТИА в анамнезе	4 (18)	11 (21)	0,77
ИБС	14 (64)	27 (52)	0,47
Инфаркт миокарда в анамнезе	2(9)	5(10)	0,65
Количество антигипертензивных препаратов	5,3±0,4	4,0±0,8	<0,00 01
Примечания: АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХБП – хроническая болезнь почек; pСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка; САД/ДАД – систолическое/диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; HbA1c – гликозилированный гемоглобин; ППТ – площадь поверхности тела; P – уровень значимости.			

При сравнении антигипертензивной терапии у больных СД (Таблица 3.5.2) было установлено, что больные рефрактерной АГ в сравнении с пациентами с неконтролируемой РАГ чаще принимали верошпирон, бета-блокаторы ( $\chi^2=4,2$ ), антагонисты кальция ( $\chi^2=4,2$ ), а также другие препараты, к которым относили альфа-блокаторы и агонисты 11-имидазолиновых рецепторов ( $\chi^2=6,0$ ). Кроме того, количество препаратов, принимаемых больными рефрактерной АГ в вечернее время, было значимо больше, чем при РАГ.

Межгрупповые различия показателей АД, ЧСС (как офисных, так и среднесуточных), частоты эффекта «белого халата», параметров эхокардиографии (Таблица 3.5.3), а также основных лабораторных данных (Таблица 3.5.4) не достигали статистической значимости, за исключением

большого количества препаратов, принимаемых на ночь, и доли «дипперов» в группе рефрактерной АГ.

Таблица 3.5.2 – Антигипертензивная и сахароснижающая терапия у пациентов с СД 2-го типа с рефрактерной и неконтролируемой резистентной АГ (n (%))

Показатели	Рефрактерная АГ (n=22)	Неконтролируемая РАГ (n=52)	P
Инсулинотерапия	4 (27)	13 (25)	0,55
Бета-блокаторы	22 (100)	39 (76)	0,04
ИАПФ/сартаны	21 (96)	49 (94)	0,49
Диуретики	22 (100)	52(100)	-
Антагонисты кальция	21 (96)	39 (75)	0,04
Верошпирон	22 (100)	8 (15)	0,0000
Другие:	13 (59)	15 (29)	0,01
Агонисты II- имидазолиновых рецепторов	8 (36%)	11(21%)	0,17
α-Адреноблокаторы	6 (27%)	4(8%)	0,06

Примечания: ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; P – уровень значимости. Красным цветом выделены статистически значимые отличия.

Таблица 3.5.3 – Показатели артериального давления и эхокардиографии у пациентов с СД 2-го типа с рефрактерной и неконтролируемой резистентной АГ (M±SD, n (%))

Показатели	Рефрактер- ная АГ (n=22)	Неконтроли- руемая РАГ (n=52)	P
Офисное САД, мм рт. ст.	170,5±21	167,7±16,9	0,56
Офисное ДАД, мм рт. ст.	90±18,8	89,5±12,9	0,90
Офисная ЧСС, уд/мин	70,2±9,9	70,1±10,2	0,99
САД-24ч, мм рт. ст.	159,8±16,6	153,4±14,1	0,10
ДАД-24ч, мм рт. ст.	79,8±12,4	80,8±11,7	0,73
ЧСС-24ч, уд/мин	64,8±11,8	65,5±9,9	0,80
САД день, мм рт. ст.	163,4±18,5	156,6±14,8	0,10
ДАД день, мм рт. ст.	83,8±14,6	84,5±12,4	0,84
ЧСС день, уд/мин	65,9±10,6	67,6±10,7	0,52
САД ночь, мм рт. ст.	152,0±16,2	147,6±16,5	0,29

Продолжение таблицы 3.5.3

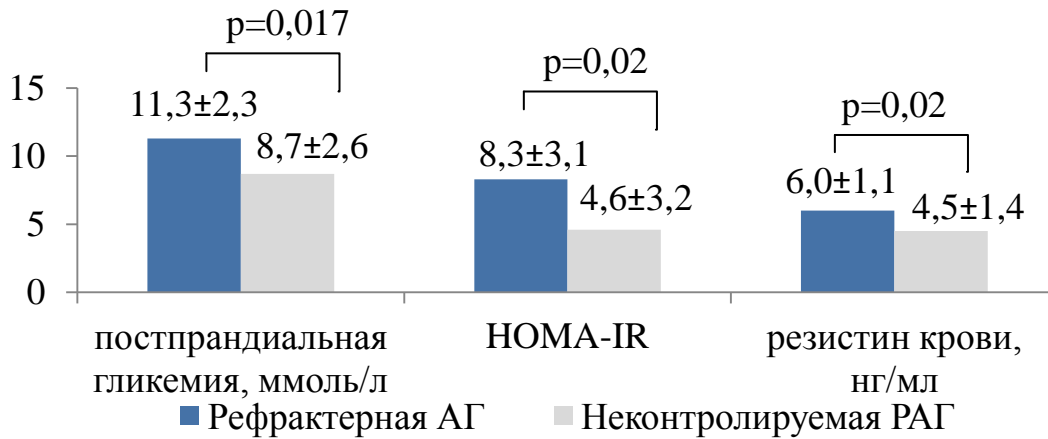
Показатели	Рефрактерная АГ (n=22)	Неконтролируемая РАГ (n=52)	P
ДАД ночь, мм рт. ст.	73,3±13,8	73,9±11,7	0,84
ЧСС ночь, уд/мин	59,1±9,4	61,6±9,3	0,31
Вариабельность ЧСС-24	7,7±8,2	5,7±8	0,34
Вариабельность ЧСС, день	84,4±19,9	77,3±20	0,18
Вариабельность ЧСС, ночь	4,6±2,6	4,4±2,2	0,74
Количество препаратов на ночь	2,0±0,2	1,1±0,3	0,000
Суточный индекс САД, %	7,7±8,2	5,7±8	0,34
Суточный индекс ДАД, %	13,7±10,6	11,2±8,9	0,31
«Дипперы»	10 (45%)	11 (21%)	0,01
«Нон-дипперы»	7(32%)	29(56%)	0,06
«Обратные дипперы»	5 (23%)	11(21%)	0,88
«Экстремальные дипперы»	0(0%)	2(4%)	-
Частота эффекта «белого халата»	6 (27%)	21 (40%)	0,27
<b>Эхокардиографические параметры</b>			
Левое предсердие, мм	44,7±4	43,1±4,3	0,16
КДР ЛЖ, мм,	48,8±3,7	47,9±5	0,42
КСР ЛЖ, мм	31,4±3,5	30,4±4,3	0,34
Фракция выброса ЛЖ, %	66,1±5,4	67±5,7	0,53
Межжелудочковая перегородка, мм	13,5±2,2	13,9±2,4	0,55
Задняя стенка ЛЖ, мм	12,5±2,2	12,8±2	0,56
Индекс ММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	259,9±61,8	256,8±76,1	0,87
Индекс ММ ЛЖ, г/рост(м) <sup>2,7</sup>	93,9±23,9	96,1±18,2	0,70
Конечный диастолический объем, мл	106,1±28,9	110,3±22	0,58
Конечный систолический объем, мл	36,2±13,5	38,5±10,6	0,52
Ударный объем, мл	70±17,4	71,8±12,6	0,68
Минутный объем крови, мл/мин	4,4±0,9	4,3±1	0,82
Сердечный индекс, мл/м <sup>2</sup>	2,2±0,4	2,2±0,4	0,86
Примечания: АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; САД/ДАД – систолическое/диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; уд/мин – ударов в минуту; САД/ДАД/ЧСС-24ч – среднесуточные САД, ДАД, ЧСС; ЛЖ – левый желудочек; КСР – конечный систолический размер; КДР – конечный диастолический размер; ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка; P – уровень значимости. Красным цветом выделены статистически значимые отличия.			

Таблица 3.5.4 – Лабораторные показатели пациентов с СД 2-го типа с рефрактерной и резистентной АГ (M±SD, Me [Q25; Q75], n (%))

Показатели	Рефрактерная АГ (n=22)	Неконтролируемая РАГ (n=52)	P
HbA1c, %	7,1±1,2	6,8±1,5	0,52
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	75,3±23,7	73,9±19,8	0,83
Альдостерон сыворотки, пмоль/мл	212,6±43,9	224,1±55,5	0,73
Активный ренин плазмы, пг/мл	42,9[10,2-69,6]	53,1[16,9-66,4]	0,70
Мозговой натрийуретический пептид, ммоль/л	0,43[0,21;125,36]	0,93[0,29;125,66]	0,78
Лептин, нг/мл	41,3±23,7	37,5±24	0,65
Адипонектин, мг/мл	5,6±2	6±3,8	0,74
Суточная альбуминурия, мг/сут	17,4 [12,0; 21,8]	11,4 [7,3; 33,5]	0,9
Объем суточной мочи, мл/сут	1572,7±393,3	1601,1±554,5	0,87
Суточная экскреция натрия, ммоль/сут	145,0±76,6	113,9±59,1	0,14
Суточная экскреция калия, ммоль/сут	34,4±17,0	36,4/21,7	0,7
Суточная экскреция норэпинефринов, мг/сут	238,9±136,7	238,9±109,4	0,67
Суточная экскреция норэпинефринов, мг/сут	107,8±58,6	145,1±98,5	0,25
Примечания: АГ – артериальная гипертензия; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; P – уровень значимости; t-Стьюдент, критерий Манна-Уитни.			

Вместе с тем у больных рефрактерной АГ были документированы значимо более высокие уровни постпрандиальной гликемии, индекса инсулинорезистентности НОМА-IR и резистина крови (Рисунок 3.5.2).

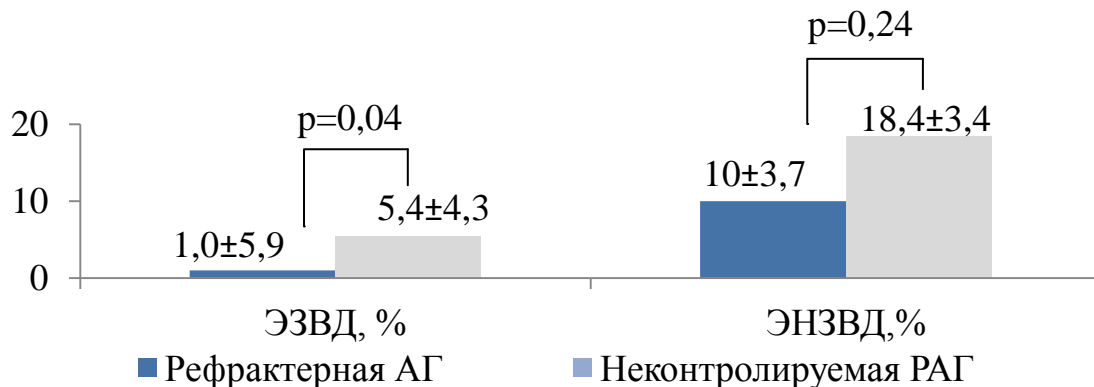
Сравнение суточных профилей АД (Таблица 3.5.4) показало, что у больных рефрактерной АГ достаточная степень ночного снижения АД имела место почти в 2 раза чаще, чем среди больных с РАГ ( $\chi^2=6,4$ ).



Примечания: РАГ – резистентная артериальная гипертония; НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности.

Рисунок 3.5.2 – Метаболические показатели у больных СД с рефрактерной и неконтролируемой РАГ

По результатам функциональных сосудистых проб у больных рефрактерной АГ были отмечены более низкие значения ЭЗВД (Рисунок 3.5.3), обусловленные снижением чувствительности эндотелия к напряжению сдвига ( $0,04 \pm 0,05$  и  $0,1 \pm 0,08$ ,  $p=0,04$ ) при сопоставимых показателях эндотелий-независимой вазодилатации.



Примечания: ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация; ЭНЗВД – эндотелий-независимая вазодилатация; P – уровень значимости.

Рисунок 3.5.3 – Показатели пробы с реактивной гиперемией у больных СД с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ

Кроме того, были установлены межгрупповые отличия состояния церебральной вазореактивности (Рисунок 3.5.4). Так, больные рефрактерной АГ отличались от пациентов с РАГ большей степенью вазоконстрикции

СМА в ответ на гипервентиляцию (К(-)) и сниженной реакцией на гиповентиляцию (К(+)).

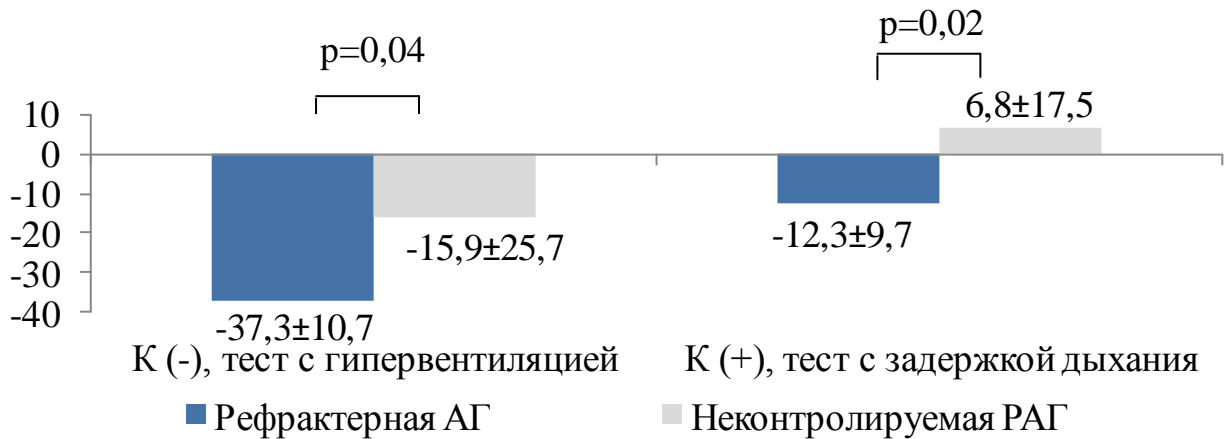


Рисунок 3.5.4 – Показатели цереброваскулярной реактивности у больных СД с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ

Таким образом, в данном разделе работы нами впервые были изучены особенности клинических и нейроэндокринных факторов в развитии рефрактерной АГ у больных СД. Согласно полученным данным частота рефрактерной АГ у больных с наличием и отсутствием СД была сопоставимой и составила около 30%. При этом больные СД с рефрактерной АГ в сравнении с пациентами неконтролируемой РАГ характеризовались более неблагоприятным метаболическим профилем и большей степенью нарушения эндотелиальной функции.

## ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ СТРУКТУРНО- ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

### 4.1 Факторы, связанные со структурно-функциональными изменениями сердца

По результатам корреляционного анализа, представленного в таблице 4.1.1, увеличение ММ ЛЖ ассоциировалось с повышением уровня трофических факторов (инсулиноподобного фактора роста, постпрандиального С-пептида), лептина, маркеров фиброза (ТИМП-1 и соотношение ТИМП-1/ММП-2), цитокинов (sICAM-1 и GDF-15), а также с нарушением функции почек и нейрогормональным дисбалансом. При этом увеличение ММ ЛЖ имело место на фоне повышения массы тела и сопровождалось снижением фракции выброса ЛЖ. Прямых связей ММ ЛЖ с показателями офисного АД и параметрами СМАД выявлено не было.

Таблица 4.1.1 – Корреляционные взаимосвязи массы миокарда левого желудочка с клинико-инструментальными и лабораторными показателями у больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа

Показатели	ММ ЛЖ
<b>Трофические факторы, адипо-цитокины и маркеры фиброза</b>	
Инсулиноподобный фактор роста, мкг/мл	r=0,49, p=0,031
Постпрандиальный С-пептид, нг/мл	r=0,39, p=0,048
Лептин, нг/мл	r=0,47, p=0,020
Ростовой фактор дифференциации-15 (GDF-15), пг/мл	r=0,53, p=0,036
sICAM-1, пг/мл	r=0,72, p=0,003
Тканевой ингибитор ММП 1-го типа, нг/мл	r=0,41, p=0,006
Тканевой ингибитор ММП 1-го типа /ММП 2-го типа	r=0,38, p=0,014
<b>Функция почек</b>	
Креатинин крови, мкмоль/л	r=0,26, p=0,027
Цистатин крови, нг/мл	r=0,52, p=0,034
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	r=-0,39, p=0,042
Суточная экскреция белка с мочой, мг/сут	r=0,33, p=0,008

## Продолжение таблицы 4.1.1

Показатели	ММ ЛЖ
<b>Нейрогормональные показатели</b>	
Альдостерон крови, пг/мл	r=0,23, p=0,146
Альдостерон-рениновое соотношение	r=0,62, p=0,000
<b>Клинико-инструментальные данные</b>	
Масса тела, кг	r=0,28, p=0,016
ФВ ЛЖ, %	r=-0,27, p=0,023
Примечания: sICAM-1 – растворимая молекула межклеточной адгезии; ММП – матриксная металлопротеиназа.	

Поскольку ГЛЖ имела место у 50% больных группы КАГ+СД, мы проанализировали связи ИММ ЛЖ с клиническими и лабораторно-инструментальными данными и в этой группе больных. Результаты корреляционного анализа отражены в таблице 4.1.2, из которой следует, что рост ММ ЛЖ не имел прямой связи с уровнем АД, однако был взаимосвязан с нарушением суточного профиля АД. Кроме того, была выявлена ассоциация увеличения ММ ЛЖ с увеличением массы тела, снижением функции почек, повышением базального уровня глюкозы и инсулина, а также с нарушением периферической вазореактивности в виде снижения чувствительности эндотелия к напряжению сдвига и уменьшения степени эндотелий-независимой вазодилатации.

Таблица 4.1.2 – Корреляционные взаимосвязи массы миокарда левого желудочка с клинико-инструментальными и лабораторными показателями у больных контролируемой АГ в сочетании с СД 2-го типа

Показатели	ММ ЛЖ
Суточный индекс систолического АД, %	r=-0,28, p=0,024
Суточный индекс диастолического АД, %	r=-0,27, p=0,026
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	r=0,47, p=0,000
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕПІ)	r=-0,30, p=0,024
Чувствительность эндотелия к напряжению сдвига	r=-0,38, p=0,035
Эндотелий независимая вазодилатация плечевой артерии, %	r=-0,33, p=0,045
Базальный уровень инсулина крови, мкЕД/мл	r=0,34, p=0,049
Базальный уровень глюкозы крови, ммоль/л	r=0,27, p=0,040
Вес тела, кг	r=0,52, p=0,001

Таким образом, в рамках данного фрагмента работы был впервые проведен комплексный клинико-инструментальный и лабораторный анализ закономерностей развития ГЛЖ у больных резистентной и контролируемой АГ в сочетании с СД. Было показано, что у больных РАГ в сочетании с СД формирование миокардиальной гипертрофии связано с нейроэндокринным дисбалансом, активацией провоспалительных и профибротических факторов, повышением продукции альдостерона и ухудшением функционального состояния почек. При этом снижение функции почек играло существенную роль в увеличении ММ ЛЖ и у больных с КАГ в сочетании с СД, для которых дополнительное значение имели ухудшение углеводного обмена, нарушение периферической вазореактивности и недостаточная степень ночного снижения АД. Прямых связей ММ ЛЖ с уровнем АД ни при резистентной, ни при контролируемой АГ не выявлено.

#### **4.2 Факторы, связанные с МРТ-признаками повреждения головного мозга**

В ходе сравнительного анализа у больных РАГ, ассоциированной с СД, значимых различий между пациентами с лакунарными инфарктами (n=9) и без таковых (n=32) по основным клинико-инструментальным и лабораторным данными, а также по уровню АД выявлено не было. Единственное документированное отличие заключалось в более низкой ФВ ЛЖ у пациентов с лакунарными инфарктами ( $68,4 \pm 4,7$  и  $62,4 \pm 5,9\%$ ,  $p=0,003$ ). Сопоставимость сравниваемых групп могла быть обусловлена относительно небольшим размером группы с лакунарными инфарктами.

При оценке взаимосвязей плотности МРТ-сигнала с лабораторными и клинико-инструментальными данными у больных РАГ, ассоциированной с СД, было установлено, что увеличение его плотности в ПВО было взаимосвязано с недостаточным ответом кровотока в средней мозговой артерии на гиперкапнию и ростом содержания в крови провоспалительных цитокинов (ФНО и С-реактивный белок (СРБ)) (Таблица 4.2.1). Повышение

плотности сигнала от базальных ядер имело взаимосвязь с метаболическими нарушениями – увеличением концентрации в крови лептина, постпрандиальных уровней глюкозы, инсулина и С-пептида, базальной инсулинемией.

Таблица 4.2.1 – Значимые корреляционные взаимосвязи плотности МРТ-сигнала в головном мозге с клинико-инструментальными и лабораторными данными

Показатели	Средняя плотность сигнала				Макс.пл	
	Головка хв.ядра	Скорлупа	Таламус	ПВО	ПВО	
Метаболические показатели						
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	r=0,48 p=0,03	r=0,48 p=0,025	r=0,46 p=0,04	-	-	
Базальный инсулин крови, мкЕд/мл	r=0,52 p=0,007	r=0,52 p=0,007	r=0,48 p=0,012	-	-	
Постпрандиальный инсулин крови, мкЕд/мл	r=0,53 p=0,014	r=0,54 p=0,011	r=0,52 p=0,017	-	-	
Постпрандиальный С-пептид, нг/мл	r=0,47 p=0,031	r=0,49 p=0,023	r=0,46 p=0,037	-	-	
Лептин, нг/мл	r=0,41 p=0,02	r=0,40 p=0,027	r=0,36 p=0,048	-	-	
Провоспалительные цитокины						
ФНО-α, пг/мл	-	-	-	r=0,55 p=0,01		
вчСРБ, мг/л	-	-	-	-	r=0,64 p=0,045	
Вазореактивность средней мозговой артерии						
Коэффициент гиперкапнии СМА	-	-	-	r=-0,66 p=0,02	-	
Примечания: макс.пл. – максимальная плотность; ПВО – перивентрикулярная область; ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; СМА – средняя мозговая артерия.						

Согласно корреляционному анализу, МРТ-признаки нарушения ликвородинамики были взаимосвязаны со снижением церебральной вазореактивности. Так, расширение хиазмальной цистерны имело связь с недостаточной реакцией кровотока СМА на гиперкапнию и с избыточной – на гипервентиляцию (Таблица 4.2.2). При этом расширение тела и рогов

боковых желудочков, также как и увеличение длины квадригеминальной цистерны мозга, коррелировало с недостаточным ответом на гиперкапнию (К(+)). Помимо этого, поперечный размер хиазмальной цистерны имел прямую связь с уровнем резистина крови, а поперечный размер III желудочка – с уровнем альдостерона крови.

Таблица 4.2.2 – Статистически значимые корреляционные взаимосвязи размеров ликворных пространств с клинико-инструментальными и лабораторными показателями у больных РАГ с СД 2-го типа

Показатели	ХЦ- длина	ХЦ- попереч ник	Тело БЖ	Рога БЖ	III Ж- попер.р- р	КЦ- длина
К(+) СМА	r=-0,66 p=0,26	-	r=-0,64 p=0,025	r=-0,60 p=0,039	-	r=-0,61 p=0,045
К(-) СМА	r=0,67 p=0,04	-	-	-	-	-
ЭЗВД ПА, %	-	-	-	-	r=-0,60 p=0,014	-
Резистин	-	r=0,43 p=0,03	-	-	-	-
Альдостерон	-	-	-	-	r=0,51 p=0,13	-

Примечания: ХЦ – Хиазмальная цистерна; БЖ – боковой желудочек; III ж. – III желудочек; попер.р-р- поперечный размер; КЦ – квадригеминальная цистерна; К(+) СМА – коэффициент гиперкапнии средней мозговой артерии (СМА); К(-) СМА – коэффициент гипокapнии СМА; ЭЗВД ПА – эндотелий-зависимая вазодилатация плечевой артерии.

Прямых корреляционных связей выраженности повреждения белого вещества в ПВО с показателями АД выявлено не было, однако степень этих изменений зависела от уровня базальной гликемии (r=0,35, p=0,020) и HbA1c (r=0,37, p=0,04).

Значения индекса Эванса, МРТ-маркера церебральной атрофии, не имели прямой зависимости от показателей АД, но были напрямую взаимосвязаны с вариабельностью ЧСС в ночное время, с уровнем HbA1c, инсулиноподобного фактора роста-1 и резистина (Таблица 4.2.3). Кроме того, увеличение индекса Эванса коррелировало с нарушением периферической и церебральной вазореактивности в тесте с гиперкапнией, а также с ускорением кровотока по СМА в состоянии покоя.

Таблица 4.2.3 – Корреляционные взаимосвязи индекса Эванса с клинико-инструментальными и лабораторными данными

Показатели	Индекс Эванса
HbA1c, %	$r=0,58, p=0,03$
Инсулиноподобный фактор роста-1, мкг/мл	$r=0,89, p=0,015$
Резистин, нг/мл	$r=0,58, p=0,03$
Вариабельность ЧСС в ночное время	$r=0,49, p=0,03$
Коэффициент гиперкапнии СМА (K(+))	$r=-0,65, p=0,03$
ЭЗВД, %	$r=-0,77, p=0,002$
Пиковая ЛСК в СМА, см/сек	$r=0,83, p=0,01$
Средняя ЛСК в СМА, см/сек	$r=0,84, p=0,001$
Примечания: ЧСС – частота сердечных сокращений; СМА – средняя мозговая артерия; ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация; ЛСК – линейная скорость кровотока.	

Таким образом, в рамках данного раздела работы у больных РАГ, ассоциированной с СД, впервые проанализированы связи МРТ-признаков повреждений головного мозга с клиническими и лабораторно-инструментальными показателями. Согласно нашим данным развитие ранних церебрососудистых изменений является результатом сочетанного негативного влияния метаболических, нейрогормональных и гемодинамических факторов, к которым относятся гипергликемия, гиперинсулинемия, повышение уровней лептина, резистина, инсулиноподобного фактора роста-1 и альдостерона, повышенная вариабельность ЧСС в ночное время и развитие дисфункции сосудистого эндотелия при отсутствии прямой связи со степенью повышения АД.

#### **4.3 Факторы, связанные со структурно-функциональными изменениями почек и почечных артерий**

Результаты корреляционного анализа между доплерографическими показателями почечного кровотока у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, и данными других клинико-инструментальных и лабораторных исследований суммированы в таблице 4.3.1. Согласно этому анализу повышение внутрисосудистого сопротивления имело прямую взаимосвязь с возрастом, продолжительностью СД и АГ, выраженностью нарушений углеводного обмена, увеличением провоспалительных и профибротических факторов.

Таблица 4.3.1 – Корреляционные взаимосвязи резистивных индексов в почечных артериях с клинико-инструментальными и лабораторными показателями у больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа

Показатели	RI магистральных ПА		RI сегментарных ПА	
	справа	слева	справа	слева
Клинико-демографические данные				
Возраст, годы	r=0,58, p=0,000	r=0,52, p=0,000	r=0,61, p=0,000	r=0,52, p=0,000
Продолжительность АГ, годы	r=0,21, p=0,115	r=0,34, p=0,008	r=0,32, p=0,02	r=0,32, p=0,02
Продолжительность СД, годы	r=0,28, p=0,04	r=0,28, p=0,05	r=0,37, p=0,01	r=0,28, p=0,05
Лабораторные данные				
Постпрандиальная глюкоза, ммоль/л	r=0,40, p=0,07	r=0,45, p=0,03	r=0,54, p=0,02	r=0,69, p=0,003
HbA1c, %	r=0,47, p=0,002	r=0,36, p=0,03	r=0,42, p=0,01	r=0,32, p=0,04
НОМА-IR	r=0,64, p=0,008	r=0,39, p=0,09	r=0,58, p=0,02	r=0,42, p=0,08
Креатинин крови, мкмоль/л	r=0,29, p=0,02	r=0,25, p=0,047	r=0,30, p=0,02	r=0,25, p=0,06
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	r=-0,48, p=0,000	r=-0,54, p=0,000	r=-0,52, p=0,000	r=-0,44, p=0,001
Цистатин, нг/мл	r=0,30, p=0,05	r=0,25, p=0,11	r=0,40, p=0,01	r=0,30, p=0,06
Альбуминурия, мг/сут	r=0,46, p=0,03	r=0,33, p=0,12	r=0,45, p=0,04	r=0,62, p=0,003
ФНО-α, пг/мл	r=0,33, p=0,03	r=0,35, p=0,04	r=0,24, p=0,139	r=0,23, p=0,167
вчСРБ, мг/л	r=0,43, p=0,01	r=0,54, p=0,001	r=0,33, p=0,06	r=0,27, p=0,14
ММР-9, нг/мл	r=-0,62, p=0,009	r=-0,58, p=0,007	r=-0,03, p=0,86	r=-0,07, p=0,69
TIMP-1/ММР-9	r=0,13, p=0,49	r=0,18, p=0,47	r=0,52, p=0,03	r=0,48, p=0,04
АДМА, ммоль/л	r=0,46, p=0,022	r=0,25, p=0,197	r=0,16, p=0,43	r=0,19, p=0,35
рго-ANP, нмоль/л	r=0,71, p=0,014	r=0,72, p=0,013	r=0,63, p=0,03	r=0,56, p=0,07
МРТ почек и почечных артерий				
Объем правой почки, мл <sup>3</sup>	r=-0,48, p=0,039	r=-0,40, p=0,088	r=-0,54, p=0,03	r=-0,34, p=0,10
Объем левой почки, мл <sup>3</sup>	r=-0,59, p=0,013	r=-0,54, p=0,026	r=-0,45, p=0,08	r=-0,40, p=0,09

Продолжение таблицы 4.3.1

Показатели	RI магистральных ПА		RI сегментарных ПА	
	справа	слева	справа	слева
Объем мозг. вещества почки справа, мл <sup>3</sup>	r=-0,55, p=0,022	r=-0,60, p=0,011	r=-0,55, p=0,03	r=-0,42, p=0,08
Объем мозг. вещества почки слева, мл <sup>3</sup>	r=-0,48, p=0,039	r=-0,40, p=0,08	r=-0,42, p=0,10	r=-0,55, p=0,03
Диаметр ПА, мм	r=-0,68, p=0,021	r=-0,76, p=0,006	r=-0,65, p=0,03	r=-0,68, p=0,02
Показатели кровотока в других регионах				
ЭЗВД, %	r=-0,40, p=0,045	r=-0,40, p=0,045	r=-0,66, p=0,001	r=-0,37, p=0,10
Цереброваскулярный резерв, %	r=-0,46, p=0,04	r=-0,34, p=0,11	r=-0,61, p=0,02	r=-0,34, p=0,12
RI в средней мозговой артерии	r=0,62, p=0,004	r=0,54, p=0,01	r=0,65, p=0,004	r=0,62, p=0,004
RI во внутренней сонной артерии	r=0,48, p=0,04	r=0,52, p=0,03	r=0,28, p=0,28	r=0,35, p=0,21
RI в плечевой артерии	r=0,50, p=0,015	r=0,54, p=0,008	r=0,46, p=0,038	r=0,42, p=0,059
Показатели АД				
САД-офисное, мм рт. ст.	r=0,40, p=0,046	r=0,39, p=0,05	r=0,28, p=0,19	r=0,25, p=0,24
ДАД-офисное, мм рт. ст.	r=-0,38, p=0,002	r=-0,50, p=0,000	r=-0,33, p=0,01	r=-0,34, p=0,01
ДАД-24ч, мм рт. ст.	r=-0,55, p=0,000	r=-0,44, p=0,000	r=-0,45, p=0,000	r=-0,50, p=0,000
ПАД-24ч, мм рт. ст.	r=0,54, p=0,000	r=0,60, p=0,000	r=0,62, p=0,000	r=0,61, p=0,000
Нагрузка ДАД-24ч, %	r=-0,45, p=0,000	r=-0,55, p=0,000	r=-0,49, p=0,00	r=-0,46, p=0,000
ДАД- день, мм рт. ст.	r=-0,39, p=0,001	r=-0,53, p=0,000	r=-0,45, p=0,000	r=-0,41, p=0,001
ПАД-день, мм рт. ст.	r=0,38, p=0,002	r=0,37, p=0,003	r=0,39, p=0,002	r=0,35, p=0,008
Нагрузка ДАД день	r=-0,40, p=0,001	r=-0,50, p=0,000	r=-0,44, p=0,001	r=-0,43, p=0,001
ДАД- ночь, мм рт. ст.	r=-0,51, p=0,00	r=-0,55, p=0,000	r=-0,52, p=0,000	r=-0,46, p=0,000
ПАД- ночь, мм рт. ст.	r=0,44, p=0,000	r=0,53, p=0,000	r=0,52, p=0,000	r=0,41, p=0,001
Нагрузка САД-ночь, %	r=0,34, p=0,007	r=0,33, p=0,01	r=0,36, p=0,005	r=0,24, p=0,074
Нагрузка ДАД-ночь, %	r=-0,44, p=0,000	r=-0,47, p=0,000	r=-0,39, p=0,002	r=-0,46, p=0,000
Данные ЭхоКГ				
Размер ЛП, мм	r=0,36, p=0,004	r=0,30, p=0,018	r=0,28, p=0,034	r=0,24, p=0,069

## Продолжение таблицы 4.3.1

Показатели	RI магистральных ПА		RI сегментарных ПА	
	справа	слева	справа	слева
Диастолический миокардиальный стресс, дин/см <sup>2</sup>	r=-0,23, p=0,07	r=-0,31, p=0,01	r=-0,29, p=0,029	r=-0,26, p=0,05
Примечания: HbA1c – гликозилированный гемоглобин; HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФНО- $\alpha$ – фактор некроза опухоли альфа; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; АДМА – асимметричный Д-метиларгинин; MMP-9 – матриксная металлопротеиназа 9-го типа; TIMP-1 – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа; pro-ANP – предшественник предсердного натрийуретического пептида; ПА – почечная артерия; ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация; RI – резистивный индекс; ВСА – внутренняя сонная артерия; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ПАД – пульсовое АД; АД-24ч – среднесуточное АД; ЛП – левое предсердие. Красным цветом выделены статистически значимые связи.				

Повышение внутрисосудистого сопротивления в почках было взаимосвязано с уменьшением просвета почечных артерий, объемов почек (в основном, за счет мозгового слоя) и со снижением функции почек.

Важно отметить, что нами была обнаружена взаимосвязь увеличения RI в почечных артериях с маркерами эндотелиальной дисфункции в виде увеличения концентрации в крови уровня АДМА, а также снижения степени ЭЗВД плечевой артерии и уменьшения цереброваскулярного резерва.

Характерно, что рост внутрисосудистого сопротивления носил генерализованный характер, и повышение сопротивления в сосудах почек ассоциировалось с увеличением сосудистого сопротивления в других сосудистых регионах: плечевой, внутренних сонных и средних мозговых артериях.

Анализ корреляционных взаимосвязей RI в почечных артериях с показателями офисного и среднесуточного АД установил, что возрастание внутрисосудистого сопротивления имело прямую связь со снижением среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей ДАД и нагрузки повышенным ДАД в эти периоды. Кроме того, резистивные индексы имели прямую взаимосвязь с ростом офисного систолического АД, нагрузкой повышенным систолическим АД в ночной период и с устойчивым в течение суток повышением ПАД.

Резистивные индексы в ренальных сосудах были тесно связаны с маркерами структурно-функциональных изменений сердца, и увеличение сопротивления в почечных артериях сопровождалось расширением левого предсердия, ростом уровня натрийуретического пептида и снижением диастолического миокардиального стресса.

Поскольку СКФ была взаимосвязана с показателями внутрисосудистого сопротивления в ренальных артериях, закономерно, что многие взаимосвязи, установленные для резистивных индексов, были характерны и для СКФ. Результаты этого корреляционного анализа представлены в таблице 4.3.2, из которой следует, что значения СКФ имели обратную связь с возрастом,

продолжительностью АГ и СД, уровнем ПАД, показателями объемной перегрузки левого предсердия (в виде увеличения линейных размеров предсердия и уровня предшественника предсердного натрийуретического гормона), увеличением ММ ЛЖ, выраженностью протеинурии и нарушения эндотелиальной функции (оцененной по уровню асимметричного диметиларгинина и степени ЭЗВД плечевой артерии), уровнем мочевой кислоты и инсулиноподобного фактора роста. При этом документирована прямая связь значений СКФ с содержанием в крови матриксной металлопротеиназы 9-го типа и ЧСС в течение суток и дневного периода.

Таблица 4.3.2 – Корреляционные взаимосвязи скорости клубочковой фильтрации с клинико-инструментальными и лабораторными показателями у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа

Показатели	СКФ (СКД-ЕРІ)
Возраст, годы	$r=-0,44, p=0,000$
Известная продолжительность АГ	$r=-0,25, p=0,038$
Известная продолжительность СД	$r=-0,41, p=0,002$
ПАД-24	$r=-0,24, p=0,046$
ЧСС-24	$r=0,29, p=0,013$
ПАД-день	$r=-0,27, p=0,023$
ЧСС-день	$r=0,56, p=0,036$
Левое предсердие, мм	$r=-0,37, p=0,002$
ММ ЛЖ, г	$r=-0,39, p=0,042$
Суточная протеинурия, мг/сут	$r=-0,35, p=0,005$
Суточная экскреция альбумина с мочой, мг/сут	$r=-0,38, p=0,025$
pro-ANP (предсердный натрийуретический пептид)	$r=-0,68, p=0,021$
Мочевая кислота	$r=-0,52, p=0,003$
Инсулиноподобный фактор роста 1	$r=-0,59, p=0,010$
ММП-9	$r=0,023, P=0,023$
АДМА	$r=-0,34, p=0,050$
ЭЗВД ПА	$r=0,43, p=0,044$
Примечания аналогичны примечаниям в таблице 4.3.1, ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка.	

Корреляционные взаимосвязи индексов усиления и диаметра почечных артерий по данным МРТ отражены в таблице 4.3.3. Согласно полученным результатам уменьшение диаметра почечных артерий сопровождалось закономерным увеличением внутрисосудистого

сопротивления в почечных артериях, уменьшением объемов коры, увеличением медулярно-коркового соотношения и нарушением фильтрационно-эвакуаторной функции почек в виде увеличения времени полувыведения радиофармпрепарата из почек.

Таблица 4.3.3 – Значимые взаимосвязи индексов усиления в почечных артериях и их диаметра с клиническими и лабораторно-инструментальными данными

Показатели	ИУ устья ПА	ИУ средней части ствола ПА	ИУ дистальной части ствола ПА	Диаметр ПА справа	Диаметр ПА слева
Оф. ПАД, мм рт. ст.	r=0,51 p=0,006	r=0,45 p=0,03	r=0,48 p=0,01	-	-
ПАД-24, мм рт. ст.	-	-	r=0,47 p=0,03	-	-
Вариаб. ПАД-24	-	-	r=0,51 p=0,01	-	-
Возраст, годы	-	-	r=0,44 p=0,02	-	-
СИ ДАД, %	r=-0,40 p=0,04	r=-0,44 p=0,02	r=-0,44 p=0,03	-	-
<b>Допплерографические показатели кровотока в почечных артериях</b>					
RI ствола ПА	-	-	r=0,49 p=0,02	r=-0,68 p=0,021	r=-0,76 p=0,006
RI в сегментарных ПА	-	-	-	r=-0,65 p=0,031	r=-0,68 p=0,021
<b>Лабораторные показатели</b>					
Интерлейкин-6	r=0,47 p=0,018	r=0,57 p=0,003	-	-	-
вчСРБ, мг/л	r=0,58 p=0,020	r=0,51 p=0,04	r=0,51 p=0,030	r=-0,72 p=0,045	r=-0,64 p=0,036
АДМА	-	r=0,71 p=0,001	-	r=-0,67 p=0,009	r=-0,56 p=0,039
Базальная гликемия	-	-	r=0,43 p=0,003	r=-0,52 p=0,149	r=-0,84 p=0,005
ОХС, ммоль/л	-	-	-	r=-0,77, p=0,005	r=-0,73 p=0,010

Продолжение таблицы 4.3.3

Показатели	ИУ устья ПА	ИУ средней части ствола ПА	ИУ дистальной части ствола ПА	Диаметр ПА справа	Диаметр ПА слева
ХС-ЛПНП, ммоль/л	-	-	-	r=-0,78 p=0,014	r=-0,79 p=0,020
Инсулин	-	r=0,50 p=0,020	-	-	-
С-пептид		r=0,48 p=0,024	-	-	-
НОМА-индекс ИР	-	r=0,56 p=0,040	-	-	-
Лептин		r=0,49 p=0,044	-	-	-
<b>Данные ЭхоКГ и МРТ почек</b>					
Левое предсердие	-	-	r=-0,46 p=0,026	r=-0,76 p=0,048	r=-0,86 p=0,009
V почки	-	r=-0,50 p=0,042	-	r=-0,40 p=0,179	r=-0,64 p=0,018
V кор.вещ.почки	-	r=-0,50 p=0,042	-	r=0,68 p=0,021	r=0,59 p=0,033
V мозг./V кор.вещ.почки	r=0,59 p=0,012	-	-	r=0,68, p=0,021	r=-0,83 p=0,001
<b>Параметры динамической нефросцинтиграфии</b>					
T 1/2 РФП	-	-	-	r=-0,86 p=0,000	r=-0,63 p=0,038
Примечания: ИУ – индекс усиления, ПА – почечная артерия, ПАД – пульсовое АД; ДАД – диастолическое АД; Оф.ПАД – офисное ПАД; ПАД-24 – среднесуточное ПАД; СИ ДАД – суточный индекс диастолического АД, RI – резистивные индексы ; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; АДМА – асимметричный Д-метиларгинин; V мозг./V кор. вещ.почек – объем мозгового и коркового веществ; ИР – инсулинорезистентность; ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; T1/2 РФП – время полувыведения радиофармпрепарата.					

Следует отметить, что увеличение уровня базальной гликемии, общего холестерина и ХС ЛПНП, СРБ и АДМА сопровождалось уменьшением просвета почечных артерий. Это может отражать вклад метаболических и

провоспалительных факторов, а также эндотелиальной дисфункции в развитие ремоделинга почечных артерий. Что касается индексов усиления в почечных артериях, то их увеличение было связано с повышением среднесуточного ПАД и его вариабельностью в течение суток, а также с возрастом, уровнем СРБ и интерлейкина-6, лептина крови, базальной гликемии, инсулинемии и с индексом инсулинорезистентности НОМА. Показано, что увеличение индексов усиления сопровождалось повышением внутрисосудистого сопротивления в почечных артериях, уменьшением объемов почки за счет редукции объема коры и соответствующего этому процессу увеличения медулярно-коркового соотношения.

Обращает на себя внимание, что общими для индексов усиления и диаметров ПА являются связи с резистивностью почечного кровотока, маркерами хронического системного воспаления и эндотелиальной дисфункции, метаболическими показателями, а также структурными изменениями почек и сердца.

Таким образом, в данном разделе работы у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, впервые изучены связи изменений почек, почечных артерий и почечной гемодинамики с клиническими и лабораторно-инструментальными данными. Получены данные о том, что нарушение ренальной гемодинамики в виде повышения внутрисосудистого сопротивления сопровождалось ухудшением функции почек, уменьшением их размеров и было связано с возрастом, продолжительностью и выраженностью нарушений углеводного обмена, субклиническим системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией и активацией процессов сосудистого фиброза, а также с гемодинамической нагрузкой повышенным АД, в большей степени – пульсовым. При этом рост внутрисосудистого сопротивления носил генерализованный характер, и увеличение резистивности почечного кровотока было связано с увеличением сосудистого сопротивления в других сосудистых регионах. Показано наличие большинства аналогичных взаимосвязей и с СКФ. Впервые у больных РАГ в

сочетании с СД 2-го типа изучены факторы, связанные с визуализационным феноменом позднего накопления контраста в стенке почечных артерий, которое считается признаком доклинического атеросклероза и асептической воспалительной реакции. При этом получены новые данные о возможной патофизиологической сущности и клинической значимости этого феномена. Согласно полученным результатам накопление контраста в стенке почечных артерий имело связь с возрастом и уровнем ПАД, с нарушением циркадного ритма АД, с маркерами системного воспаления и эндотелиальной дисфункции, а также с состоянием жирового и углеводного обмена. При этом повышение индексов усиления сопровождалось увеличением внутрисосудистого сопротивления в почечных артериях и структурно-функциональными изменениями почек в виде уменьшения объемов коркового слоя и увеличения медулярно-коркового соотношения. Закономерно, что ремоделинг почечных артерий в виде уменьшения их диаметра по данным МРТ имел аналогичные взаимосвязи с метаболическими и провоспалительными факторами, маркерами эндотелиальной дисфункции, повышением внутрисосудистого сопротивления и структурными изменениями почек. Кроме того, продемонстрировано наличие кардиоренальных взаимоотношений в виде взаимосвязи СКФ, резистивных индексов, диаметров почечных артерий и накопления в их стенке контрастного вещества с признаками структурно-функционального изменения сердца, отражающего перегрузку объемом.

**ГЛАВА 5. ЭФФЕКТЫ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ У БОЛЬНЫХ  
РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ,  
АССОЦИИРОВАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА,  
В ТЕЧЕНИЕ 2 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ**

В проспективное интервенционное исследование были включены 58 больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа (детали протокола опубликованы на сайте ClinicalTrial.gov, рег. номер NCT01499810 и NCT02667912). Блок-схема исследования представлена на рисунке 5.1.



Примечания: РД – ренальная денервация; не-СС – несердечно-сосудистая.

Рисунок 5.1 – Блок-схема исследования

Как следует из таблицы 5.1, у большинства больных, включенных в исследование, имело место абдоминальное и общее ожирение, а также ГЛЖ, и почти у половины больных (43%) была документирована изолированная систолическая АГ.

Таблица 5.1 – Клиническая характеристика пациентов  
( $M \pm SD$ , Me [Q25; Q75], n (%))

Показатели	(n=58)
Возраст, годы	59,9±8,1
Женский пол	35 (60)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,0±6,5
Офисное АД (САД/ДАД), мм рт. ст.	170,1±18,1/ 89,6±15
АД-24, мм рт. ст.	156,8±15,5/81,2±12,3
ЧСС-24, уд/мин	69,9±10,2
Продолжительность АГ, годы	22,7±10,1
Продолжительность СД, годы	8,6±5,9
Курение в настоящее время	13 (22)
Почечная дисфункция (pСКФ<60)	4 (22,2)
Ишемическая болезнь сердца	36 (62)
Перенесенный ишемический инсульт	12 (21)
Перенесенный инфаркт миокарда	6 (10)
Гипертрофия левого желудочка	53 (92)
ИММ ЛЖ г/м <sup>2</sup>	134±24
Каротидный атеросклероз	53 (92)
Изолированная систолическая АГ	25 (43)
Общее ожирение	46 (79)
Абдоминальное ожирение	46 (79)
HbA1c, %	7,1±1,3
Базальная гликемия, ммоль/л	8,4±2,2
pСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	73,8±20,9
Базальная гликемия	8,5±2,4
Общий холестерин, ммоль/л	5±1,2
СЭА, мг/сут	21,8 [10,8;90]
Примечания: 24 – среднесуточные показатели; ИМТ – индекс массы тела; ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; HbA1c – гликозилированный гемоглобин; pСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; СЭА – суточная экскреция альбумина с мочой.	

Согласно таблице 5.2, отражающей спектр антигипертензивных и сахароснижающих средств, частота использования инсулина составила 33%.

Таблица 5.2 – Характеристика сахароснижающей и антигипертензивной терапии (M±SD, n (%))

Показатели	n=58
<b>Сахароснижающая терапия</b>	
Инсулинотерапия+ПСС	19 (33)
Диетотерапия	2 (11)
Монотерапия метформином	17 (29)
Метформин в составе комбинированной терапии	56 (96%)
Комбинированная терапия ПСС	15 (26)
<b>Антигипертензивная терапия</b>	
Количество антигипертензивных препаратов	4,4±1 (от 3 до 6)
Бета-блокаторы	47 (81)
ИАПФ/сартаны	55 (95)
Диуретики	58 (100)
Антагонисты кальция	46 (79)
Верошпирон	23 (40)
Другие:	24 (41)
Агонисты имидазолиновых рецепторов	16 (28%)
α-Адреноблокаторы	9 (16%)
Примечания: ПСС – пероральные сахароснижающие средства; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.	

Блокаторы РААС входили в состав лечения у большинства пациентов (95%), трое больных не принимали препараты этих групп из-за побочных эффектов. Кроме того, у большей части больных в лечении присутствовали антагонисты кальция и бета-блокаторы. Диуретики использовали все пациенты, у 40% больных антигипертензивная терапия включала верошпирон. Статины принимали все больные.

## **5.1 Изменение показателей артериального давления после ренальной денервации и предикторы антигипертензивной эффективности**

Постпроцедуральных осложнений вмешательства, связанных с радиочастотной аблацией ПА, в нашем исследовании не было ни в одном случае. У двух пациентов имело место развитие гематом, обусловленных пункцией бедренной артерии и разрешившихся в раннем послеоперационном периоде без осложнений. Данное событие является малым осложнением чрескожных эндоваскулярных вмешательств, не приводящим к серьезным последствиям и не обусловленным непосредственно радиочастотным воздействием на стенку артерии.

Как видно из таблицы 5.1.1, ренальная денервация сопровождалась выраженным и стабильным в течение двух лет наблюдения антигипертензивным ответом в виде значимого снижения показателей офисного и среднесуточного систолического, диастолического и пульсового АД, а также «нагрузки» повышенным АД. Существенных изменений средних значений ЧСС по данным офисных и среднесуточных измерений отмечено не было. Кроме того, через год после вмешательства отмечалось существенное снижение вариабельности САД и ДАД в дневной период, уровень значимости которого через два года несколько ослабевал ( $p=0,17$ ). Изменений средних значений суточных индексов выявлено не было. Количество принимаемых антигипертензивных препаратов на протяжении всего исследования оставалось стабильным.

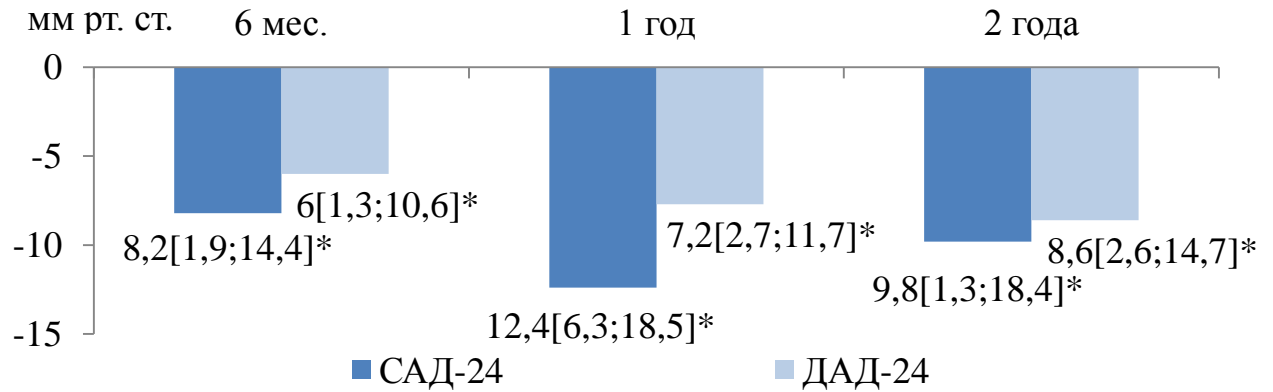
Таблица 5.1.1 – Количество антигипертензивных препаратов, показатели офисного и суточного мониторингов АД исходно, через 6 месяцев, 1 и 2 года после ренальной денервации (M±SD)

Показатели	Исходно (n=58)	6 месяцев (n=52)	1 год (n=45)	2 года (n=23)	P1	P2	P3
Количество препаратов	4,4±1	4,3±1,1	4,4±0,9	4,7±0,9	0,485	0,765	0,210
Офисное САД, мм рт. ст.	170,1±18,1	147,8±20,4	142,6±18,2	141,4±16,3	0,001	0,001	0,001
Офисное ДАД, мм рт. ст.	89,6±15	78,2±14,9	76,5±13,2	70,6±12,1	0,001	0,001	0,001
Офисная ЧСС, уд/мин	69,9±10,2	66±10,9	67±11,1	66,6±13,2	0,059	0,176	0,234
САД-24, мм рт. ст.	156,8±15,5	148,6±16,9	144,4±15,3	147±21,6	0,011	0,001	0,026
ДАД-24, мм рт. ст.	81,2±12,3	75,6±11,8	74,1±10,3	75,2±12,2	0,012	0,003	0,006
ПАД-24, мм рт. ст.	79,6±14,5	73,0±14,3	70,3±14,0	71,8±13,9	0,04	0,01	0,03
ЧСС-24, уд/мин	65,9±11,1	64,8±11,3	63,3±9,9	62,6±10,6	0,617	0,226	0,232
SD САД 24, мм рт. ст.	17,7±4,9	17,5±4	16,3±3,8	16,2±4,1	0,806	0,119	0,209
SD ДАД 24, мм рт. ст.	12,4±3,3	11,4±3,1	10,3±2,8	11,2±2,9	0,094	0,001	0,138
SD ЧСС 24, уд/мин.	7,1±2,9	6,9±3,3	6,2±2,6	6±4,5	0,762	0,153	0,224
СИ САД	6±8	4,6±8,6	6,2±7,5	3,6±6,8	0,379	0,870	0,209
СИ ДАД	12±9,6	10,1±7,7	12,2±6,6	10,6±6,2	0,260	0,918	0,520
«Нагрузка» САД-24, %	85,7±13,6	72±23,1	66,6±26,7	68,4±23,9	0,001	0,001	0,001
«Нагрузка» ДАД-24, %	37,5±30,8	27,1±28,1	17,2±21,3	23,7±26,9	0,083	0,001	0,082
САД-день, мм рт. ст.	160,2±16,8	150,9±17,7	148,4±17,6	147,8±20	0,006	0,001	0,006
ДАД-день, мм рт. ст.	84,9±13,4	78±12,4	77,4±10,8	74,6±11,5	0,007	0,003	0,002
ЧСС-день, уд/мин	67,7±11,2	67,1±12	64,5±9,8	64±11,8	0,792	0,141	0,193
SD САД день, мм рт. ст.	17,5±4,7	17,6±4,1	15,7±3,5	16±4,1	0,910	0,038	0,186
SD ДАД день, мм рт. ст.	11,8±3,6	11±3,3	9,5±2,9	11,2±3,5	0,279	0,001	0,186
SD ЧСС день, уд/мин.	6,9±2,9	6,6±3,3	5,9±2,7	5,8±4,2	0,619	0,083	0,537
«Нагрузка» САД-день, %	80,7±19	66,1±26,3	62,4±30,2	57,3±30,4	0,002	0,001	0,188
«Нагрузка» ДАД-день, %	37,4±32,9	25,8±28,7	19,1±24,8	19,3±24,4	0,056	0,003	0,001

Продолжение таблицы 5.1.1

Показатели	Исходно (n=58)	6 месяцев (n=52)	1 год (n=45)	2 года (n=23)	P1	P2	P3
САД-ночь, мм рт. ст.	150,4±16,5	143,6±18,6	138,7±17,2	134,6±12,1	0,046	0,001	0,001
ДАД-ночь, мм рт. ст.	74,2±12,6	70±11,8	69,1±13	68,1±13,5	0,080	0,044	0,207
ЧСС-ночь, уд/мин	61,2±10,1	61±10,8	58,9±9,5	59,8±10,1	0,915	0,242	0,856
SD <sub>САД</sub> ночь, мм рт. ст.	14±4,2	13,5±3,8	13,3±3,8	15±5,2	0,511	0,390	0,583
SD <sub>ДАД</sub> ночь, мм рт. ст.	9,6±3	8,5±2,7	8,6±2,7	8,6±2,7	0,045	0,063	0,360
SD <sub>ЧСС</sub> ночь, уд/мин	4,6±2,1	4,3±2,1	3,7±1,4	3,7±2,8	0,577	0,028	0,170
«Нагрузка» САД-ночь, %	94,5±10,9	83,1±23,6	72,4±29,5	73,4±30,2	0,002	0,001	0,149
«Нагрузка» ДАД-ночь, %	37,9±33,7	33,1±31,7	22,7±27,7	29,2±32,1	0,452	0,017	0,001
Примечания: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений, ударов в минуту; 24 – среднесуточные показатели; SD – стандартное отклонение (вариабельность); P <sub>6 мес.</sub> , 1 год, 2 года – для сравнения с исходными значениями через 6 месяцев, 1 год, 2 года наблюдения. Красным цветом выделены статистически значимые изменения.							

Через 6, 12 и 24 месяца после вмешательства офисное САД/ДАД в среднем снизилось на 22,2/11,4; 27,4/13,1; 28,6/19 мм рт. ст. Степень снижения САД-24/ДАД-24 составила 8,2/6; 12,4/7,2; 9,8/8,6 мм рт. ст. (Рисунок 5.1.1).



Примечание: \* – P<0,05.

Рисунок 5.1.1 – Изменение среднесуточного АД через 6 месяцев, 1 и 2 года после ренальной денервации (М [95%ДИ])

Распределение больных по степени повышения АД на разных сроках наблюдения продемонстрировано на рисунке 5.1.2, согласно которому через 6 месяцев нормализация исходно повышенного АД была достигнута у 38% больных, через 1 год – у 43%, через 2 года – у более половины пациентов (57%).

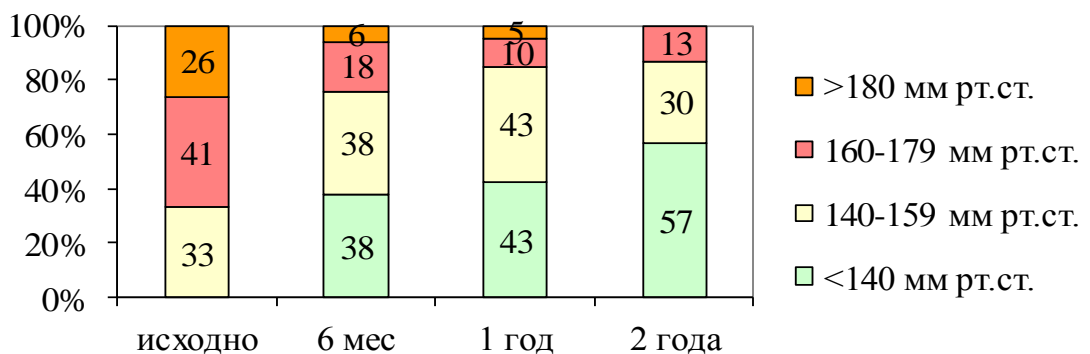


Рисунок 5.1.2 – Распределение больных по степени повышения систолического АД исходно, через 6 месяцев, 1 год и 2 года после ренальной денервации

На рисунке 5.1.3 отображены индивидуальные изменения САД в течение 2 лет наблюдения, в целом отражающие тренды снижения АД.

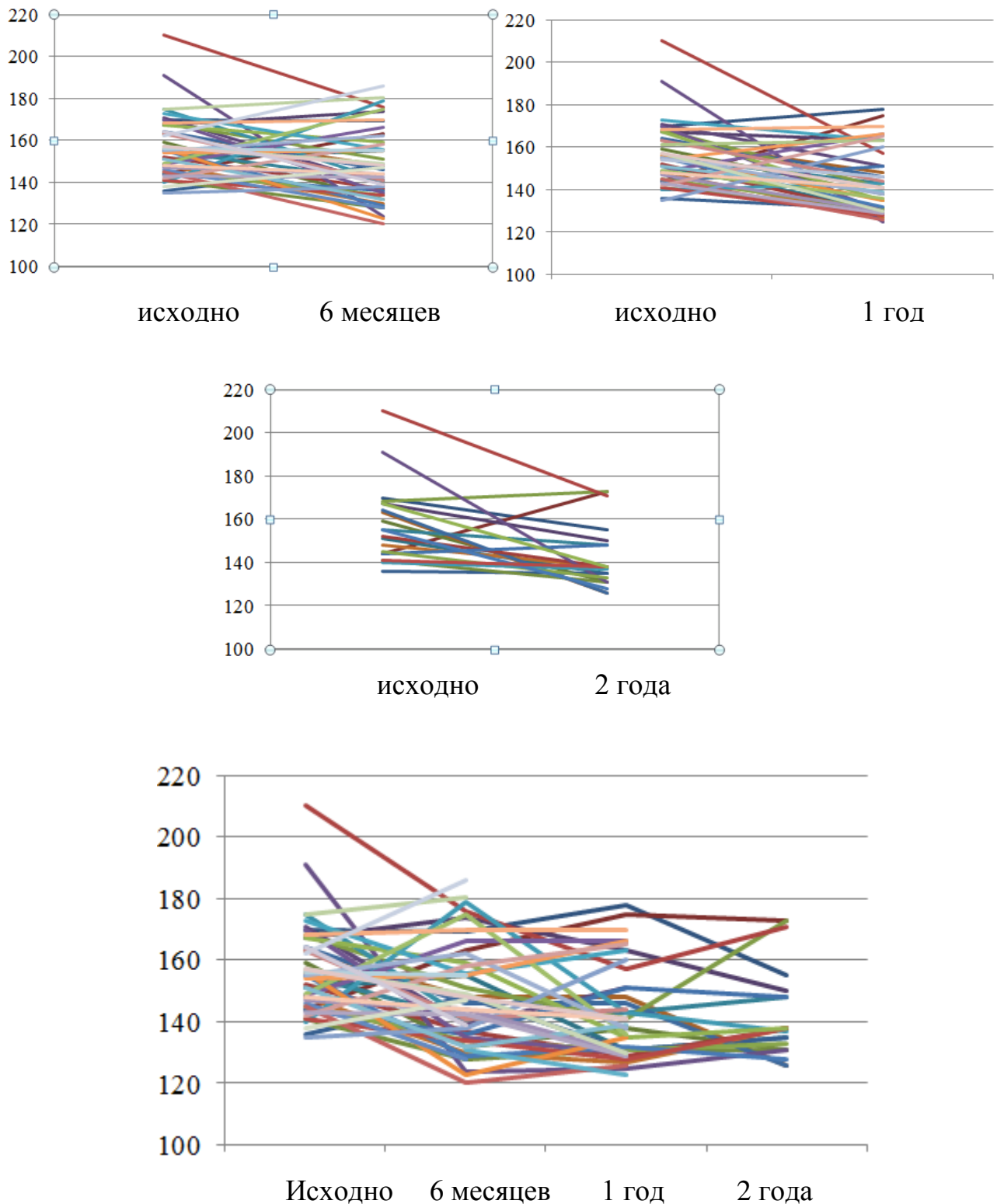


Рисунок 5.1.3 – График индивидуальных изменений среднесуточного систолического СД (САД-24) через 6 месяцев, 1 год и 2 года после ренальной денервации

Вместе с тем, как видно из рисунка 5.1.4, в течение всего исследования ответ САД-24 на ренальную денервацию был достаточно вариабелен. И если у части больных удавалось достигнуть снижения АД, то у некоторых пациентов такого эффекта не отмечалось.

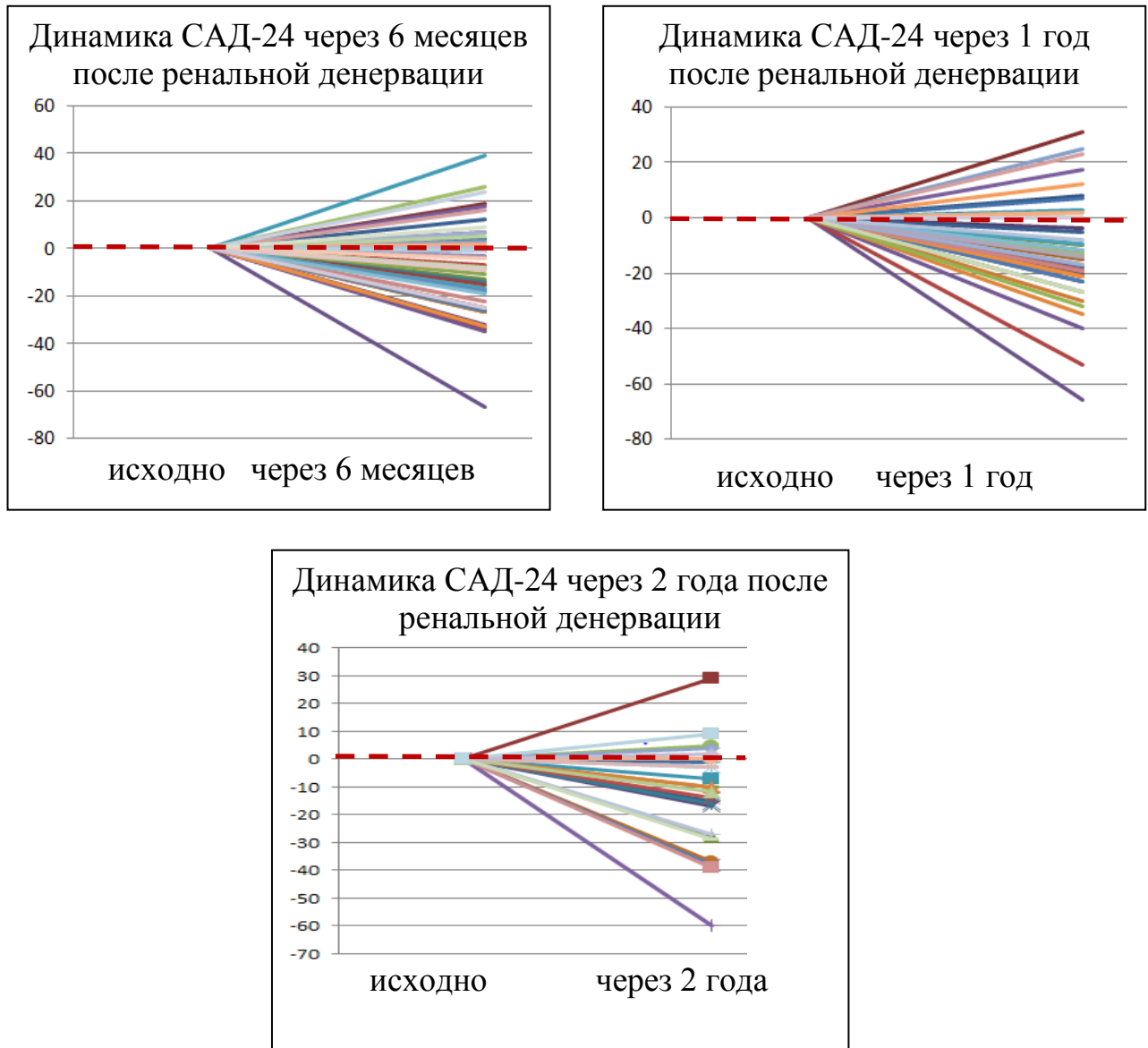


Рисунок 5.1.4 – Изменения среднесуточного систолического АД (САД-24) через 6 месяцев, 1 и 2 года после ренальной денервации

Вполне ожидаемо, что по данным корреляционного анализа снижение САД-24 на протяжении всего наблюдения зависело от исходного уровня АД (не только систолического и диастолического, но и пульсового) (Таблица

5.1.2). Кроме того, была документирована зависимость снижения САД-24 от вариабельности ДАД.

Таблица 5.1.2 – Корреляционные взаимосвязи изменения САД-24 с исходными параметрами офисного АД и данными суточного мониторинга АД

Показатели	6 мес.	12 мес.	24 мес.
Офисное САД	r=0,29, p=0,047	r=0,33, p=0,03	r=0,51, p=0,016
САД-24	r=0,55, p=0,000	r=0,64, p=0,000	r=0,41, p=0,06
ДАД-24	r=0,37, p=0,009	r=0,43, p=0,005	r=0,46, p=0,031
ПАД-24	r=0,30, p=0,04	r=0,36, p=0,02	r=0,09, p=0,70
SD <sub>ДАД-24</sub>	r=0,31, p=0,03	r=0,29, p=0,059	r=0,56, p=0,007
«Нагрузка» САД-24	r=0,42, p=0,003	r=0,51, p=0,001	r=0,46, p=0,03
«Нагрузка» ДАД-24	r=0,27, p=0,07	r=0,38, p=0,016	r=0,37, p=0,09

Примечания: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД; SD – стандартное отклонение (вариабельность).

Частота достижения первичной конечной точки в виде снижения САД-24  $\geq 10$  мм рт. ст. от исходных значений на всех сроках наблюдения была достаточно стабильной. Так, через 6 месяцев, 1 и 2 года доля респондеров составила 52% (n=27), 69% (n=29) и 61% (n=14) соответственно (Рисунок 5.1.5). Усиление антигипертензивного эффекта через год отмечалось у шести больных (они перешли в группу респондеров), через 2 года – еще у двух больных. Вместе с тем, ослабление антигипертензивного эффекта через 1 год имело место у одного человека (он был переклассифицирован как нереспондер), а через 2 года – еще у четырех больных.

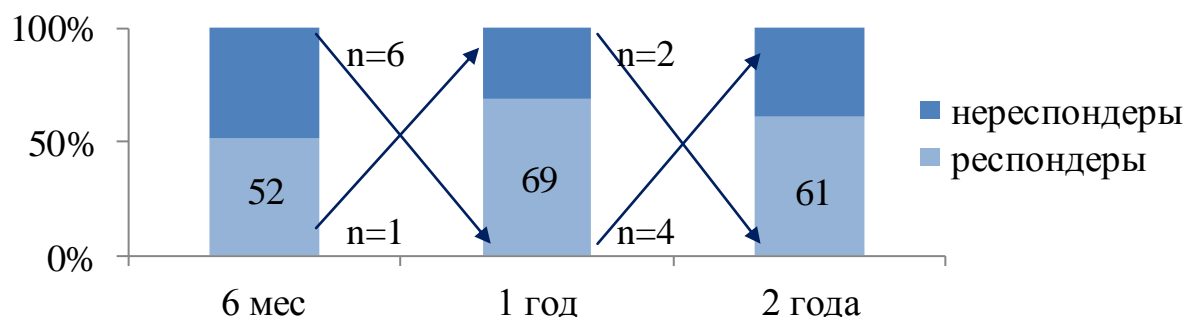


Рисунок 5.1.5 – Частота респондеров через 6 месяцев, 1 и 2 года после ренальной денервации

Доля респондеров по данным офисного САД (со снижением  $\geq 10$  мм рт. ст.) через 6 месяцев составила 73%. При сравнении структуры антигипертензивной терапии у респондеров и нереспондеров значимых различий выявлено не было (Таблица 5.1.3), однако в группе двухлетних нереспондеров в сравнении с респондерами наблюдалась тенденция к более частому приему антагонистов кальция ( $p=0,06$ )

Таблица 5.1.3 – Характеристика антигипертензивной терапии у респондеров и нереспондеров в течение 2 лет наблюдения (n(%))

Параметры	6 мес. (n=52)		1 год (n=45)		2 года (n=23)	
	Респон-деры (n=27)	Нереспон-деры (n=25)	Респон-деры 12 (n=29)	Нереспон-деры (n=13)	Респон-деры (n=14)	Нереспон-деры (n=9)
Количество препаратов	4,5 $\pm$ 1	4,1 $\pm$ 1	4,2 $\pm$ 0,9	4,2 $\pm$ 0,8	4,3 $\pm$ 0,9	4,8 $\pm$ 0,7
	p=0,16		p=0,97		p=0,215	
Бета-блокаторы	23(85)	20 (80)	25(86)	9(69)	12(86)	8 (89)
	p=0,45		p=0,19		p=0,67	
ИАПФ/сартаны	27 (96)	23 (92)	29(100)	11(85)	14(100)	8(89)
	0,23		0,90		0,39	
Диуретики	27 (100)	25 (100)	29 (100)	13(100)	14(100)	9(100)
	-		-		-	
Антагонисты кальция	23 (85)	18 (72)	21(72)	11(84)	9(64)	9(100)
	p=0,21		p=0,33		p=0,06	
Верошпирон	13 (48)	7 (28)	11(38)	4 (31)	7(50)	5(56)
	p=0,11		p=0,47		p=0,57	
Другие:	13 (47)	13 (52)	9(31)	7(54)	5 (36)	4 (44)
	p=0,39		p=0,14		p=0,51	
Агонисты имидазолиновых рецепторов	7 (30)	8 (32)	7(24)	5(39)	4(29)	4 (57)
	p=0,43		p=0,46		p=0,37	
$\alpha$ -адреноблокаторы	3 (11)	3 (12)	1(4)	2(15)	1 (7)	0
	p=0,63		p=0,26		p=0,6	

Примечание: ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Частота респондеров среди мужчин и женщин на всех этапах наблюдения была сопоставимой (через 6 месяцев 50% и 52%; через 1 год 75%

и 65%; через 2 года 40% и 65%, соответственно), различий по степени антигипертензивного ответа на ренальную денервацию у мужчин и женщин выявлено не было (Таблица 5.1.4).

Таблица 5.1.4 – Сравнение изменения АД у респондеров на разных сроках наблюдения в зависимости от половой принадлежности (M±SD)

Срок	Показатели	Мужчины	Женщины	p
6 месяцев	Δ Офисного САД	27,4±25	17±15,5	0,120
	Δ Офисного ДАД	12,8±17,1	7,8±12,2	0,284
	Δ САД-24	9,3±20,9	8,7±16,7	0,926
	Δ ДАД-24	5,9±12,3	4,6±9,2	0,698
1 год	Δ Офисного САД	28,5±26,4	21,8±18,1	0,378
	Δ Офисного ДАД	10±15,4	11,4±11,3	0,754
	Δ САД-24	11,9±22,5	14,9±12,9	0,641
	Δ ДАД-24	7,3±11,8	7,2±7,6	0,974
2 года	Δ Офисного САД	36,2±30	23,6±4,8	0,369
	Δ Офисного ДАД	15,9±16,8	13,5±1,3	0,753
	Δ САД-24	15,6±21,2	4,6±10,2	0,278
	Δ ДАД-24	8,6±11,8	2,8±10,9	0,340

Примечания: Δ – изменение; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; 24 – среднесуточные показатели.

Кроме того, частота изолированной систолической АГ среди респондеров и нереспондеров также была сопоставимой (44% и 46%, соответственно). При этом, несмотря на более выраженное снижение офисного САД ( $p=0,03$ ) у лиц с комбинированной (систолю-диастолической) АГ через год после вмешательства, выраженность снижения среднесуточного АД у больных с наличием и отсутствием изолированной систолической АГ была аналогичной (Таблица 5.1.5). Характерно, что степень снижения офисного ДАД у лиц с изолированной систолической АГ на всех сроках наблюдения была почти в 4 раза меньше, чем при комбинированной АГ.

Таблица 5.1.5 – Сравнение изменения АД у лиц с наличием и отсутствием изолированной систолической АГ на разных сроках наблюдения (M±SD)

Срок	Показатели	ИСАГ есть	ИСАГ нет	p
6 месяцев	Δ Офисного САД	18,4±17,1	28,1±25,6	0,128
	Δ Офисного ДАД	3,1±11,7	17,7±15,5	0,001
	Δ САД -24	6,9±16,9	10,9±21,2	0,475
	Δ ДАД-24	5±10,9	5,7±11,6	0,822
1 год	Δ Офисного САД	18,1±14,6	34,2±28,2	0,027
	Δ Офисного ДАД	3,5±9,9	17,9±13,7	0,001
	Δ САД-24	9,6±16,3	16,9±21,9	0,227
	Δ ДАД-24	5,1±9,8	9,6±10,5	0,160
2 года	Δ Офисного САД	26,1±20	40,5±31,5	0,214
	Δ Офисного ДАД	6,9±7,8	23,9±15,4	0,004
	Δ САД-24	11,9±17,6	14,4±22,2	0,777
	Δ ДАД-24	6,8±11,6	7,7±12,2	0,860
Примечания: Δ – изменение; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; 24 – среднесуточные показатели. Красным цветом выделены значимые отличия.				

Одной из задач нашего исследования было выявление предикторов ответа на вмешательство. Для того чтобы понять, какие параметры АД могут предопределять выраженность антигипертензивного ответа на ренальную денервацию, мы сравнили исходные показатели офисного и среднесуточного АД у респондеров и нереспондеров по итогам 6 месяцев, 1 и 2 лет наблюдения. Оказалось, что полугодовые респондеры отличались от нереспондеров исходно более высокими значениями среднесуточного, среднедневного и средненочного САД и «нагрузки» повышенным АД при сопоставимом уровне офисного САД (Таблица 5.1.6). Вместе с тем на последующих сроках наблюдения различия исходных показателей АД сглаживались, и у годовичных респондеров сохранялись только по исходному уровню «нагрузки» повышенным САД. У двухлетних респондеров показатели АД и «нагрузки» повышенным АД и вовсе выровнялись, что могло быть обусловлено уменьшением размера выборки, однако появились значимые различия по исходной вариабельности САД и ДАД в виде более высоких показателей у респондеров.

Таблица 5.1.6 – Сравнение исходных параметров АД у респондеров и нереспондеров на разных сроках наблюдения ((M±SD), M [95%ДИ])

Показатели	Респондеры	Нереспондеры	Различие M [95%ДИ]	p
6 месяцев				
Офисное САД	173,4±22,2	170,8±13,8	2,7[-8;13,3]	0,620
САД-24	164,3±17,4	151,6±11,6	12,8[4,2;21,3]	<b>0,005</b>
ИВ САД-24	90,4±11,9	82±13,8	8,4[0,8;15,8]	<b>0,031</b>
САД-день	167,6±17,7	155,5±14,4	12,2[2,8;21,4]	<b>0,012</b>
ИВ САД-день	87,8±14,9	76±19	11,8[2;21,6]	<b>0,020</b>
САД-ночь	157,8±20,5	145,1±10,5	12,8[3,3;22,1]	<b>0,010</b>
1 год				
ИВ САД-24	88,9±11,5	78,7±17,3	10,2[0,8;19,6]	<b>0,035</b>
ИВ САД-день	85,6±14,7	73,1±24	12,6[0,4;24,7]	<b>0,044</b>
2 года				
SD <sub>ДАД</sub> 24	14,2±3,3	10,3±3,5	3,9[0,8;7]	<b>0,017</b>
SD <sub>САД</sub> день	20,1±3,9	15,7±5	4,5[0,4;8,4]	<b>0,032</b>
SD <sub>ДАД</sub> день	13,8±3,4	9,4±3,5	4,4[1,3;7,5]	<b>0,009</b>
Примечания: САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ИВ САД-24 – индекс времени («нагрузка» повышенным АД); SD – стандартное отклонение (вариабельность). Красным цветом выделены статистически значимые отличия.				

Кроме того, исходно полугодовые респондеры отличались от нереспондеров не только более высокими значениями САД-24, но и более низкими средними показателями суточного диуреза (1383±380 vs. 1860±480 мл/сутки, p=0,03). Из рисунка 5.1.6 следует, что у респондеров исходное количество суточной мочи в большинстве случаев не превышало 1,5 л.

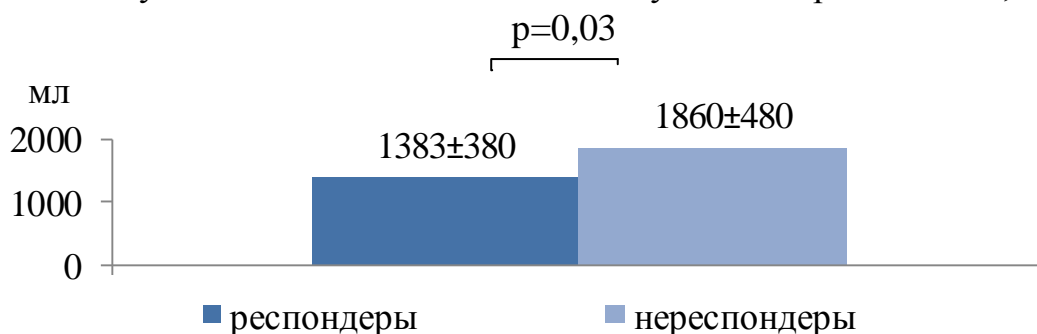


Рисунок 5.1.6 – Сравнение исходного объема суточной мочи у респондеров и нереспондеров

Поскольку уровень АД во многом определяется состоянием артериальной стенки, мы сравнили исходный уровень биохимических маркеров сосудистой жесткости, провоспалительных цитокинов и состояние артериальной стенки по данным МРТ с контрастным усилением в зависимости от ответа на вмешательство по результатам полугодового наблюдения. Оказалось, что средние показатели ТИМП-1 и его отношения к ММП-2 у респондеров были существенно ниже, чем у нереспондеров. При этом уровень провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$  и вчСРБ), а также индексы усиления стенки почечных артерий у респондеров, напротив, были значимо выше, чем у нереспондеров (Таблица 5.1.7). Так, у большинства респондеров показатели ТИМП-1 были ниже 700 нг/мл, ТИМП-1/ММП-2 <2,8, ФНО >6, вчСРБ >3, значения ИУ >1,8.

Таблица 5.1.7 – Сравнение исходных лабораторных и инструментальных данных у респондеров и нереспондеров (M $\pm$ SD)

Показатели	Респондеры	Нереспондеры	P
ТИМП-1, нг/мл	508,3 $\pm$ 230,6	701,8 $\pm$ 254,2	0,029
ТИМП-1/ММП-2	1,9 $\pm$ 0,9	2,8 $\pm$ 1,6	0,037
ФНО альфа, пг/мл	6,6 $\pm$ 3,4	4,7 $\pm$ 3	0,046
вчСРБ, мг/л	6,2 $\pm$ 4,1	2,2 $\pm$ 0,8	0,016
ИУ ПА в проксимальном сегменте	1,8 $\pm$ 0,4	1,4 $\pm$ 0,4	0,012
ИУ ПА в среднем сегменте	1,9 $\pm$ 0,4	1,4 $\pm$ 0,4	0,012
Примечания: ТИМП-1 – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа; ММП-2 – матриксная металлопротеиназа 2-го типа; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ИУ – индексы усиления по данным МРТ с контрастным усилением.			

Для поиска возможных предикторов ответа на ренальную денервацию нами был проведен множественный линейный регрессионный анализ и разработана линейная регрессионная модель, в которую вошли исходные показатели среднесуточного АД, концентрация ТИМП-1 в венозной крови и содержание метанефринов в суточной моче (Таблица 5.1.8).

Таблица 5.1.8 – Параметры множественного регрессионного анализа

	Коэффициент ( $\beta$ )	Стандартная ошибка	t(22)	p
Свободный член	-0,339464	0,631948		
X <sub>1</sub>	0,008803	0,006373	1,38140	0,181027
X <sub>2</sub>	0,028509	0,009715	2,93461	0,007670
X <sub>3</sub>	-0,012289	0,008460	-1,45262	0,160444
X <sub>4</sub>	0,016243	0,005616	2,89204	0,008458
X <sub>5</sub>	0,002563	0,000706	3,62819	0,001487
X <sub>6</sub>	-0,001185	0,000311	-3,81549	0,000945

Окончательная модель R=0,86, R<sup>2</sup>=0,73, adjusted R<sup>2</sup>=0,66, стандартная ошибка=0,25, p=0,000024:

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

где: Y – переменная-отклик (прогноз эффективности лечения);

-0,34 – стандартизованный коэффициент;

X<sub>1</sub>-X<sub>6</sub> – значения переменных факторов-предикторов:

X<sub>1</sub> – среднесуточное систолическое АД,

X<sub>2</sub> – вариабельность систолического АД днем,

X<sub>3</sub> – систолическое АД ночью,

X<sub>4</sub> – «нагрузка» повышенным систолическим АД ночью (процент времени, в течение которого АД превышает 120/80 мм рт. ст.),

X<sub>5</sub> – концентрация метанефринов в суточной моче,

X<sub>6</sub> – концентрация тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1-го типа в сыворотке 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 САД-24 составит  $\geq 10$  мм рт. ст., а при значении  $< 0,5$  проведение ренальной денервации с целью снижения АД можно считать непоказанным. Уравнение применимо для лиц обоего пола, независимо от возраста.

Приведем клинические примеры, подтверждающие преимущества предлагаемого способа прогнозирования вероятности снижения среднесуточного САД  $\geq 10$  мм рт. ст. от исходных значений у пациентов с медикаментозно-резистентной артериальной гипертензией после выполнения процедуры симпатической ренальной денервации.

#### Клинический пример 1

Пациентка С., 59 лет, с РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа: значения САД-24 на фоне трехкомпонентной полнодозовой комбинации антигипертензивными средствами, включая диуретик, – 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 лабораторных исследований: концентрация ТИМП-1 = 634,6 нг/мл, суточная экскреция метанефринов с мочой – 128 мг/сут. Пациентке была выполнена стандартная процедура радиочастотной ренальной денервации, которую пациентка перенесла без осложнений, после чего она была выписана из стационара. По результатам регрессионного уравнения было получено значение, равное 1, что соответствует эффективной ренальной денервации. Через 6 месяцев наблюдения было отмечено выраженное снижение АД –  $\Delta$  АД-24ч составила -16/-10 мм рт. ст.

#### Клинический пример 2

Пациентка Н., 62 лет, с РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, на фоне четырехкомпонентной полнодозовой антигипертензивной терапии с участием диуретика: САД-24 – 159 мм рт. ст., средненочное САД – 145 мм рт. ст., «нагрузка» повышенным САД в ночной период – 96%, вариабельность САД в дневное время – 9; ТИМП-1 = 690,2 нг/мл, суточная экскреция метанефринов с мочой – 11 мг/сут. Пациентке была проведена ренальная денервация. Послеоперационный период протекал без осложнений. По результатам регрессионного уравнения было получено значение, равное 0,3, что соответствует неэффективному вмешательству. При наблюдении через 6 месяцев имело место повышение АД-24 по сравнению с

исходными значениями на 6/3 мм рт. ст. в отсутствии данных о повреждении почечных артерий. Такой результат невозможно отнести к успешным, пациентке была усилена антигипертензивная терапия.

Таким образом, по результатам данного раздела можно сделать вывод о том, что ренальная денервация у больных РАГ, ассоциированной с СД, имеет хороший профиль безопасности и сопровождается выраженным и стабильным в течение 2 лет антигипертензивным ответом. Впервые получены данные о том, что эффективность ренальной денервации у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, не зависит от половой принадлежности и реализуется даже при изолированной систолической АГ. Нормализация АД через 2 года наблюдения достигается у более половины пациентов при полном отсутствии 3 степени АГ. Количество респондеров (лиц со снижением САД-24 на 10 и более мм рт. ст.) в течение 2 лет наблюдения достаточно стабильно и составляет около 50% больных.

Впервые показано, что выраженность антигипертензивного ответа имеет зависимость не только от исходного уровня АД, но и от объема суточного диуреза, состояния артериальной стенки по данным МРТ с контрастным усилением, а также биохимических маркеров сосудистой жесткости и провоспалительных цитокинов. Объем суточного диуреза менее 1,5 л, уровни СРБ  $>3$  мг/л, ФНО  $>6$  пг/мл, показатели ТИМП-1  $<700$  нг/мл, соотношение ТИМП-1/ММП-2  $<2,8$ , а также значения индексов усиления в стенке ПА по данным МР-ангиографии  $>1,8$  позволяют рассчитывать на выраженный антигипертензивный эффект вмешательства.

При этом комплексная оценка исходных показателей суточного мониторирования АД, а также концентрации ТИМП-1 в пробах венозной крови и содержания метанефринов в суточной моче может быть инструментом прогнозирования целесообразности проведения процедуры симпатической денервации ПА с целью снижения АД. Применение данного способа в клинической практике может оптимизировать отбор пациентов РАГ на процедуру ренальной денервации.

## 5.2 Влияние ренальной денервации на адипо-цитокиновый комплекс, состояние углеводного обмена и биомаркеры сосудистого фиброза

### 5.2.1 Влияние ренальной денервации на нейрогормональный статус и водно-солевой обмен

Исходно средний уровень альдостерона крови у больных РАГ, ассоциированной с СД, соответствовал 214,9 [147,8; 264,5] пг/мл, активного ренина – 37,2 [14,2; 69,6] пг/мл. Существенных различий уровня альдостерона в зависимости от приема верошпирона выявлено не было (215,6±49,4 пг/мл на фоне верошпирона и 215,6±100,3 пг/мл без приема верошпирона,  $p=0,99$ ). У подавляющего большинства больных (91%) показатели альдостерона крови находились в диапазоне референсных значений, тогда как уровень активного ренина соответствовал нормальным показателям у 43% пациентов.

Через 1 и 2 года после вмешательства отмечалось существенное уменьшение активности ренина крови ( $p=0,03$  и  $p<0,0001$ , соответственно), а также сывороточной концентрации альдостерона ( $p=0,03$  и  $p=0,005$ , соответственно) (Рисунок 5.2.1.1).

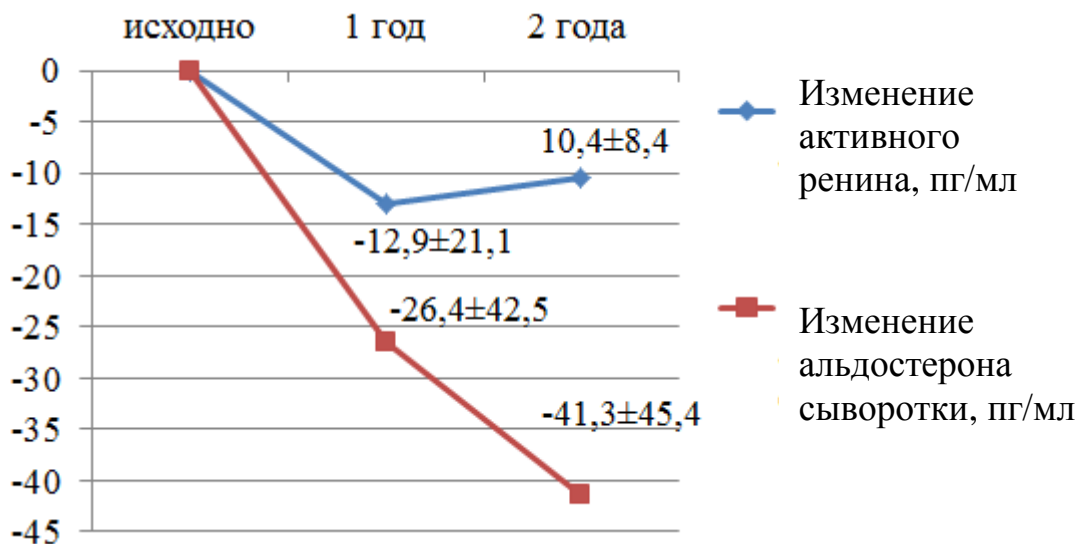


Рисунок 5.2.1.1 – Изменение содержания активного ренина и альдостерона крови на разных сроках после ренальной денервации

Доля больных с повышенным уровнем альдостерона через 2 года существенно не изменилась ( $p=0,64$ ) и составила 5%, тогда как частота повышенного уровня ренина значительно уменьшилась (от 56% до 24%,  $p=0,03$ ,  $\chi^2=4,82$ ).

При этом имело место увеличение суточной экскреции Na с мочой (через год на  $39,4\pm 58,8$  ммоль/сут; через 2 года на  $72,7\pm 73,2$  ммоль/сут) и суточного диуреза (через год на  $194,6\pm 432,6$  мл/сут; через 2 года на  $223,1\pm 311,3$  мл/сут) (Рисунок 5.2.1.2).

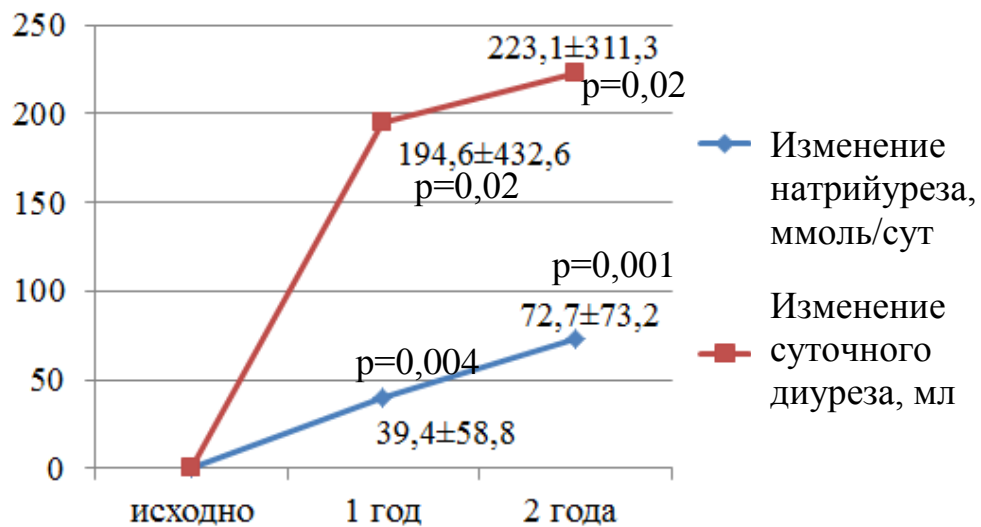


Рисунок 5.2.1.2 – Изменение суточного диуреза и концентрации натрия в суточной моче после ренальной денервации

Прямой взаимосвязи степени антигипертензивного эффекта с динамикой ренина, альдостерона, суточной экскреции Na с мочой и объемом суточной мочи выявлено не было. Вместе с тем, степень снижения среднесуточного САД через 2 года после вмешательства зависела от исходных показателей объема суточной мочи ( $R=-0,59$ ,  $p=0,03$ ) и экскреции натрия с суточной мочой ( $R=-0,76$ ,  $p=0,045$ ).

Существенной динамики уровней метанефринов и норметанефринов на протяжении первого года наблюдения выявлено не было, тогда как через 2 года после вмешательства отмечалось значимое увеличение содержания норметанефринов в суточной моче (Рисунок 5.2.1.3).

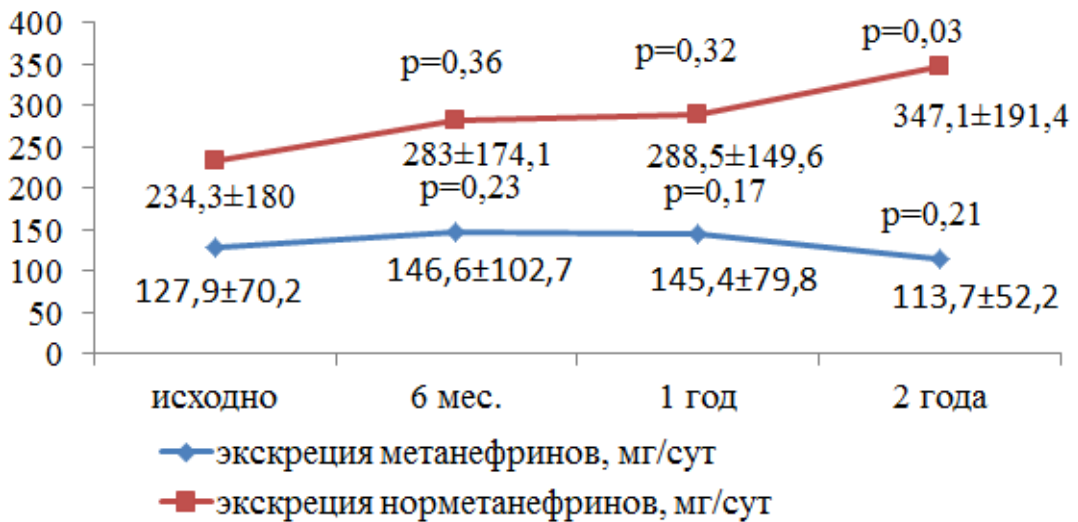


Рисунок 5.2.1.3 – Суточная экскреция метанефринов и норметанефринов на разных сроках наблюдения

Доля больных с повышенным содержанием метанефринов (более 312 мг/сут) и норметанефринов (более 440 мг/сут) на протяжении всего исследования оставалась достаточно стабильной (Рисунок 5.2.1.4).

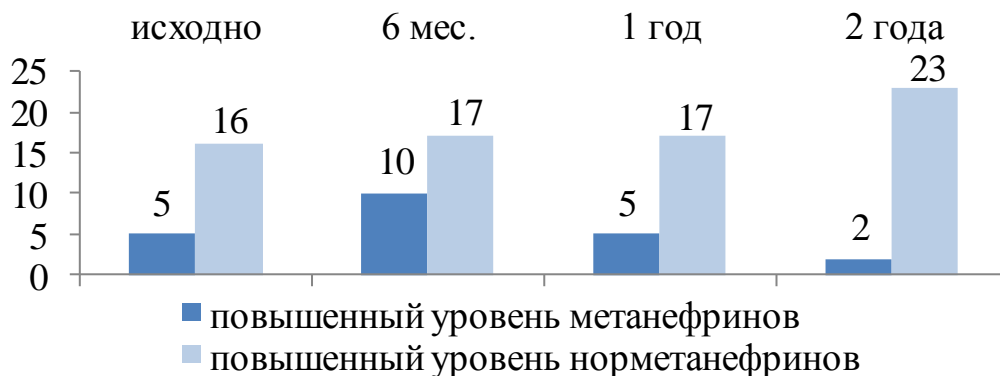
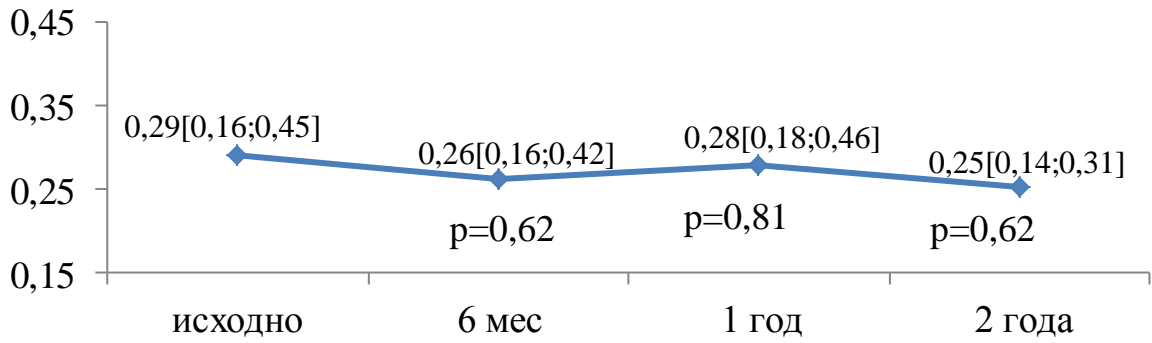


Рисунок 5.2.1.4 – Доля больных (%) с повышенной экскрецией катехоламинов с мочой на разных сроках наблюдения

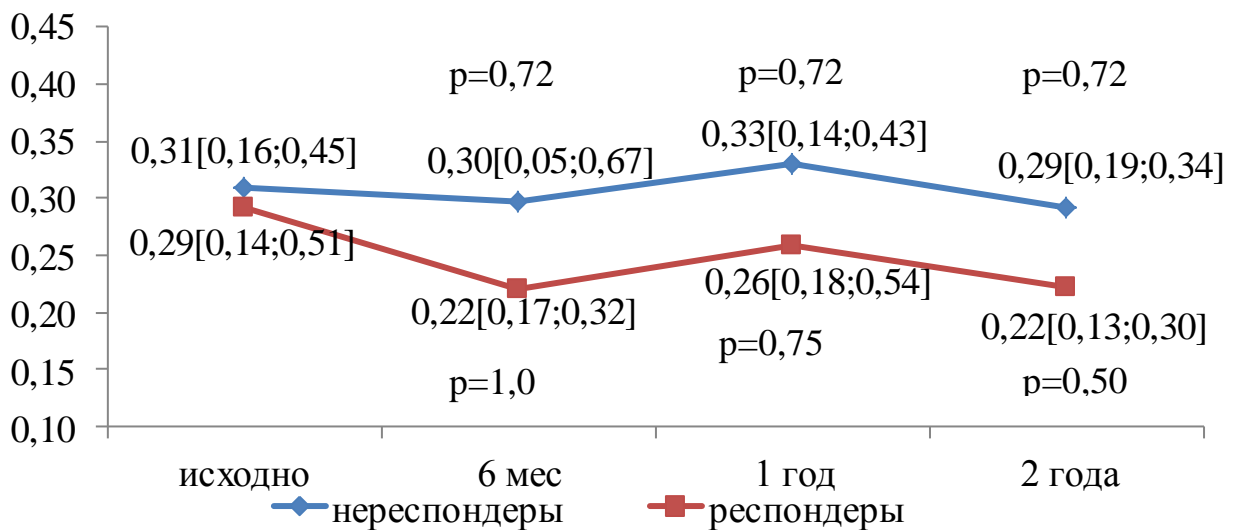
При анализе изменения уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) значимой динамики этого показателя на всех сроках наблюдения выявлено не было (Рисунок 5.2.1.5).



Примечание: p – уровень значимости при сравнении с исходными данными.

Рисунок 5.2.1.5 – Изменение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) после ренальной денервации (Me[Q25; Q75])

Диаграмма, представленная на рисунке 5.2.1.6, демонстрирует сопоставимые тренды изменения BNP у респондеров и нереспондеров, которые не имели межгрупповых различий ( $p=0,48$ ;  $p=1,0$ ;  $p=0,74$ ).



Примечание: p – уровень значимости при сравнении с исходными данными.

Рисунок 5.2.1.6 – Сравнение изменений мозгового натрийуретического пептида (BNP, нмоль/л) у респондеров и нереспондеров на разных сроках наблюдения (Me[Q25; Q75])

Как следует из рисунка 5.2.1.7, частота повышенного уровня BNP ( $>0,392$  нмоль/л) в течение всего периода наблюдения оставалась достаточно стабильной с тенденцией к снижению через 2 года после денервации ( $p=0,15$ ).

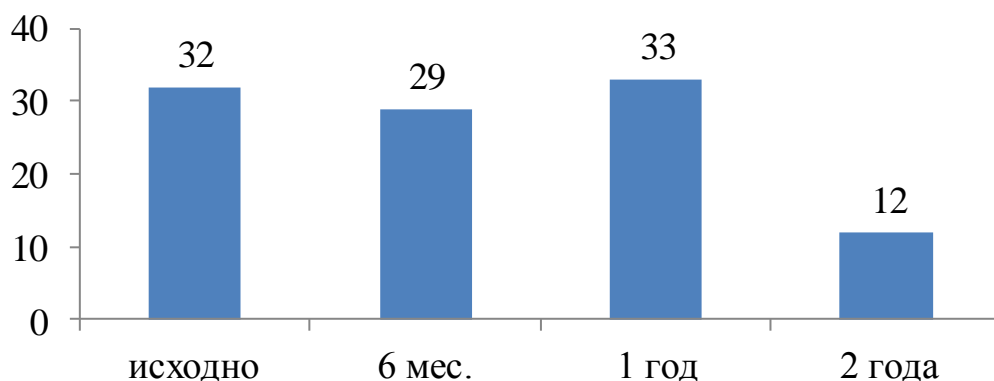


Рисунок 5.2.1.7 – Частота повышения уровня BNP исходно и на разных сроках наблюдения после ренальной денервации

Таким образом, нами впервые проанализированы отдаленные изменения нейрогормонального статуса у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, в течение 2 лет наблюдения. Были получены данные о том, что у данной категории больных проведение ренальной денервации сопровождается значимым и стабильным в течение 2 лет наблюдения снижением активности ренина и концентрации альдостерона сыворотки крови, а также повышением суточной экскреции Na с мочой и суточного диуреза. Показано, что степень антигипертензивного эффекта зависит от выраженности исходных нарушений водно-солевого баланса. Влияние ренальной денервации на уровень катехоламинов имеет более сложный характер в виде отсутствия их изменений в течение первого года наблюдения и роста уровня норметанефринов через 2 года после вмешательства. Несмотря на это, существенного изменения частоты повышения уровня норметанефринов в суточной моче в течение 2 лет выявлено не было. Значимых изменений уровня BNP выявлено не было, независимо от степени антигипертензивного ответа, тем не менее, через 2 года после вмешательства частота повышенного уровня BNP незначимо снижалась.

### 5.2.2 Динамика уровней адипо-цитокинов под влиянием ренальной денервации

В настоящем разделе представлена оценка состояния адипо-цитокинового комплекса через 6 и 12 месяцев после вмешательства. В связи с небольшим количеством данных через 2 года наблюдения анализ изменений адипо-цитокинов не проводился.

По результатам лабораторных тестов через полгода после ренальной денервации значимых изменений уровней адипокинов и вчСРБ отмечено не было, вместе с тем, через год наблюдения имело место существенное снижение уровня ФНО- $\alpha$  и вчСРБ (Таблица 5.2.2.1), а также повышение содержания адипонектина и лептина. Средние значения резистина и ИЛ-6 остались неизменными. Антропометрические характеристики больных, включая частоту общего и абдоминально ожирения, также не изменились.

Таблица 5.2.2.1 – Уровень цитокинов, адипокинов и антропометрических данных исходно и через год после ренальной денервации (M $\pm$ CD, n (%))

Показатели	Исходно	12 мес.	P
ФНО- $\alpha$ , 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
Окружность талии, см (м/ж)	109,4 $\pm$ 14,3/ 108,9 $\pm$ 18,6	108,6 $\pm$ 14,9/ 109,3 $\pm$ 14,3	0,889/0,816
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,8 $\pm$ 12,7	35,8 $\pm$ 6,1	0,48
Абдоминальное ожирение	35 (81%)	28 (73%)	0,23
Общее ожирение	33 (77%)	30 (75%)	0,85
Примечания: ФНО- $\alpha$ – фактор некроза опухоли альфа; ИЛ-6 – интерлейкин-6, вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ИМТ – индекс массы тела. Красным цветом выделены статистически значимые изменения.			

Согласно корреляционному анализу степень снижения уровня ФНО- $\alpha$  была взаимосвязана с уменьшением вариабельности САД в ночной период ( $r=0,49$ ;  $p=0,008$ ). Прямой связи изменений других адипокинов и СРБ со степенью антигипертензивного эффекта выявлено не было.

Следует отметить, что значимых различий по степени изменений анализируемых показателей между респондерами и нереспондерами выявлено не было.

Таким образом, по результатам данного фрагмента исследования была продемонстрирована возможность симпатической ренальной денервации модулировать адипокиновый профиль и снижать активность субклинического воспаления у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа.

### 5.2.3 Влияние ренальной денервации на состояние углеводного обмена

В ходе анализа состояния углеводного обмена через полгода после вмешательства было отмечено значимое снижение среднего уровня базальной гликемии и HbA1c при отсутствии их существенных изменений на последующих этапах наблюдений (Таблица 5.2.3.1).

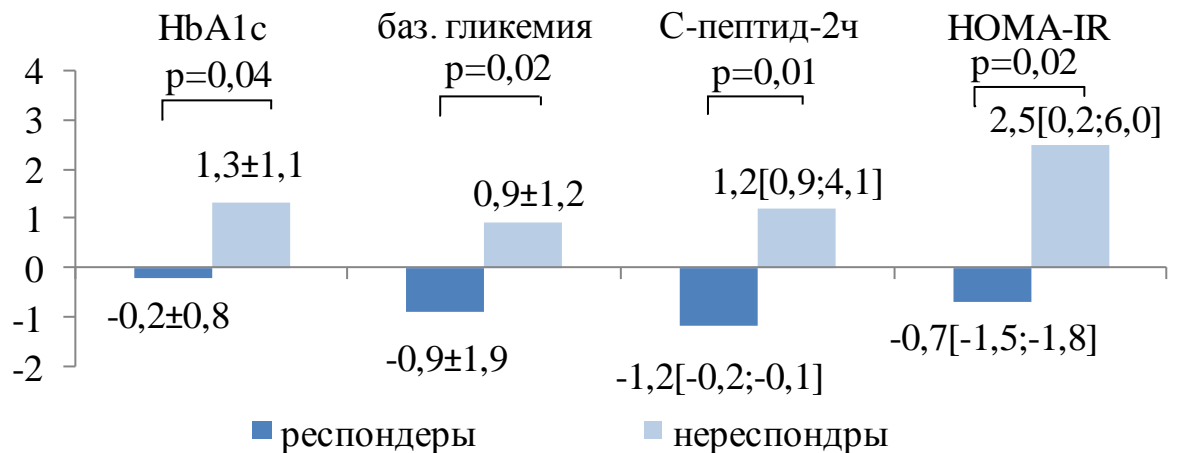
Таблица 5.2.3.1 – Показатели углеводного обмена исходно и через 6, 12, 24 месяца после ренальной денервации (M±SD)

Показатели	Исходно	6 мес.	1 год	2 года
Базальная гликемия, ммоль/л	8,6±2,5	7,2±1,4 <b>p=0,032</b>	7,9±2 0,255	9±2,5 0,42
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	9,5±2,6	10,2±2,3 p=0,31	10,8±3,5 p=0,420	11,1±1,9 p=0,29
HbA1c, %	7,1±1,3	6,4±1,7 <b>p=0,04</b>	7,1±1,2 p=0,954	7,4±1,2 p=0,45
Базальный инсулин, мкМЕ/мл	16,7±12,2	12,4±5,9 p=0,369	18,3±14,1 p=0,729	17,8±16,7 p=0,84
Постпрандиальный инсулин, мкМЕ/мл	36,2±29,3	42,3±35,5 p=0,52	38,2±27,5 p=0,82	32,3±20,6 p=0,69
Базальный С-пептид, нг/мл	3,2±1,2	4,1±1,3 p=0,23	4,5±2,8 p=0,07	3,4±1,1 p=0,717
Постпрандиальный С-пептид, нг/мл	5,6±2,4	5,9±2 p=0,774	9±9,7 p=0,178	6,8±2,3 p=0,16
НОМА-IR	6,5±7,8	4,9±3,5 p=0,56	6,4±4,8 p=0,954	7,2±5,3 p=0,403

Примечания: НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности; p – сравнение с исходными значениями. Красным цветом выделены значимые изменения.

Дальнейший анализ проводили в группах респондеров и нереспондеров. Анализ показал, что через 6 месяцев после вмешательства снижение HbA1c было более выраженным у респондеров, чем у нереспондеров ( $-2,5 \pm 1,9$  и  $-0,2 \pm 0,7$ ,  $p=0,02$ , соответственно).

Через год значимое отличие изменения HbA1c между респондерами и нереспондерами сохранялось, более того, оно стало носить разнонаправленный характер в виде увеличения его уровня у нереспондеров и уменьшения у респондеров. Аналогичная направленность наблюдалась для базальной гликемии, постпрандиального С-пептида и НОМА-индекса (Рисунок 5.2.3.1). Несмотря на достаточно небольшую величину эффекта, различия были статистически значимыми. Аналогичные различия отмечались и для постпрандиального инсулина ( $-0,4$  ( $-17,3$ ;  $1,8$ ) и  $30,2$  ( $9,8$ - $65,7$ ) мкМЕ/мл,  $P=0,001$ ).



Примечания: баз.гликемия – базальная гликемия; С-пептид 2ч – постпрандиальный С-пептид; НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности.

Рисунок 5.2.3.1 – Сравнение изменений показателей углеводного обмена через год после ренальной денервации у респондеров и нереспондеров (M±SD), Me[Q25; Q75]

Вместе с тем, через 2 года значимых отличий между группами респондеров и нереспондеров по изменениям базальной гликемии и HbA1c выявлено не было ( $-0,7 \pm 1,0$  и  $-0,5 \pm 1,0$ ,  $p=0,74$  – для HbA1c;  $-0,4 \pm 2,0$  и  $0,3 \pm 1,3$ ,  $p=0,52$  – для базальной гликемии). Поскольку на этом сроке наблюдения инсулин и С-пептид были определены лишь у 16 больных (10 респондеров и

6 нереспондеров), проведение корректного сравнения этих групп не представлялось возможным.

По результатам корреляционного анализа изменение гликогемоглобина имело тенденцию к взаимосвязи со снижением САД-24 ( $r=0,58$ ,  $p=0,07$ ). Прямая связь изменений указанных показателей со степенью антигипертензивного эффекта через год наблюдения отсутствовала вовсе, что может свидетельствовать о самостоятельном благоприятном влиянии ренальной денервации на состояние углеводного обмена.

Доля больных с целевым уровнем HbA1c ( $<7\%$ ) на протяжении всего исследования существенно не изменилась (Рисунок 5.2.3.2).

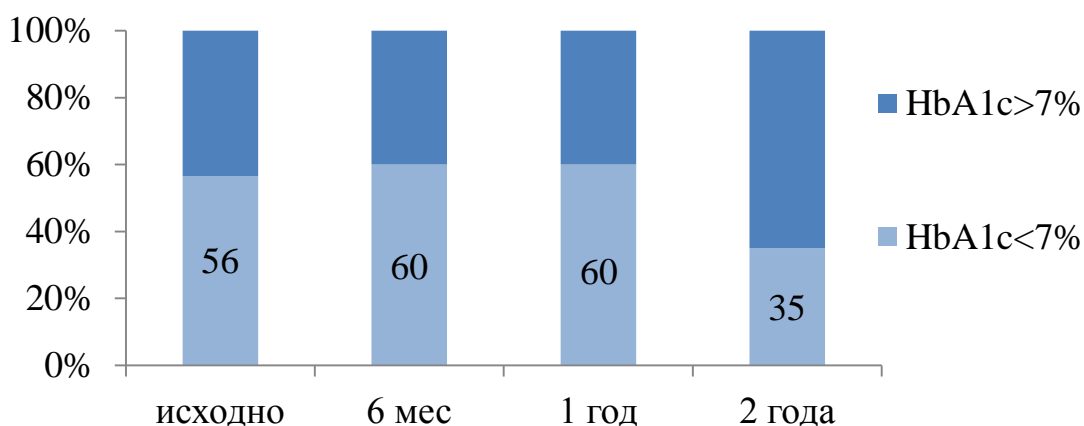


Рисунок 5.2.3.2 – Распределение больных в зависимости от достижения целевого уровня HbA1c

Таким образом, по результатам данного раздела работы было впервые установлено, что ренальная денервация у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, оказывала благоприятное влияние на состояние углеводного обмена лишь у респондеров, при этом только в течение 1 года после вмешательства, а к окончанию 2 года наблюдения оно становилось незначимым.

#### 5.2.4 Влияние ренальной денервации на маркеры фиброза

Оценка биомаркеров сосудистого фиброза исходно была проведена у 43 больных, повторные образцы сывороток через 6, 12 и 24 месяца были доступны для 38, 30 и 19 человек.

Значимого изменения средних уровней матричных металлопротеиназ (ММП) и их ингибиторов на разных сроках наблюдения отмечено не было (Таблица 5.2.4.1).

Таблица 5.2.4.1 – Уровень матричных металлопротеиназ и их ингибиторов исходно и через 6, 12, 24 месяца после ренальной денервации (M±SD)

Показатели	Исходно (n=43)	6 мес. (n=38)	12 мес. (n=30)	24 мес. (n=19)
ТИМП-1, нг/мл	561,9±250,5	614,8±228,3 p=0,337	511,3±233,8 p=0,395	571,9±248,2 p=0,888
ММП-9, нг/мл	396,3±334,5	328,4±310,2 p=0,381	390,7±299,8 p=0,943	295,7±201,9 p=0,233
ММП-2, нг/мл	280,9±96,5	273,2±77,5 p=0,700	264,4±65,3 p=0,424	271,2±69,7 p=0,698
ТИМП-1/ ММП-9	3,7±4,6	3,2±2,3 p=0,623	2,2±2,1 p=0,111	2,5±1,6 p=0,272
ТИМП-1/ ММП-2	2,2±1,2	2,4±1 p=0,413	2,1±1 p=0,631	2,3±1 p=0,816

Примечания: ТИМП-1 – тканевой ингибитор матричных металлопротеиназ 1-го типа; ММП-9 – матричная металлопротеиназа 9-го типа; ММП-2 – матричная металлопротеиназа 2-го типа; p – сравнение с исходными значениями.

При этом частота повышения изучаемых нами биомаркеров фиброза на протяжении всего исследования существенно не изменилась (Рисунок 5.2.4.1).

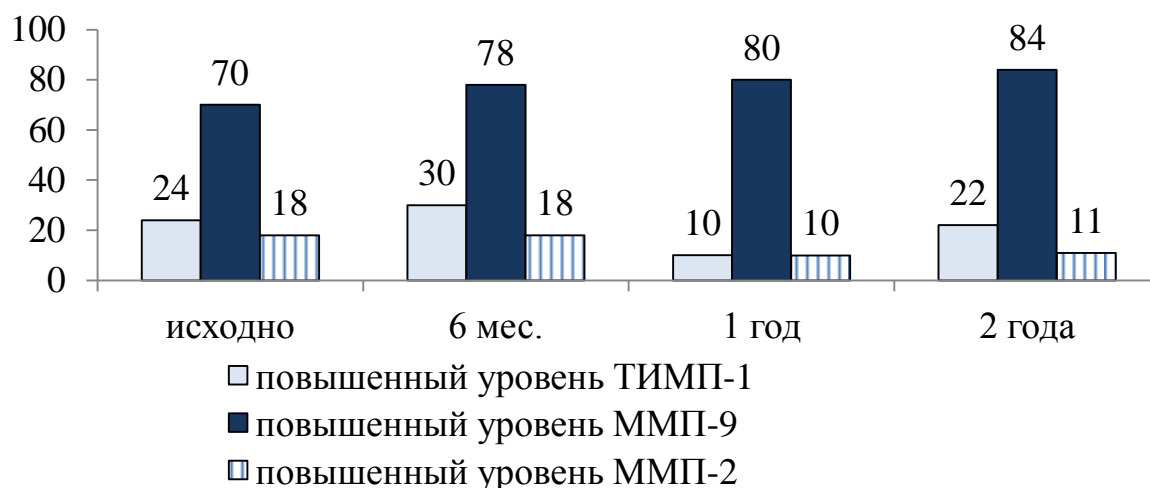


Рисунок 5.2.4.1 – Доля больных (%) с повышенным уровнем матричных металлопротеиназ и ТИМП-1 на разных сроках наблюдения

Отдельный анализ уровней ММП и ТИМП-1 в группах респондеров и нереспондеров показал, что значимых изменений ММП-2 и ТИМП-1 в этих группах на разных сроках наблюдений, а также межгрупповых различий не было. Вместе с тем через 2 года после ренальной денервации у респондеров, в отличие о нереспондеров, имело место существенное снижение уровня ММП-9 (Таблица 5.2.4.2).

Таблица 5.2.4.2 – Изменения матриксных металлопротеиназ и ТИМП-1 в группах респондеров и нереспондеров на разных сроках наблюдения (М[95% ДИ])

Показатель	Срок	Респондеры	Нереспондеры	P межгрупповое
ТИМП-1, нг/мл	6 мес.	-4,3[-175,12;166,5] p=0,96	-77,9[-231,29;75,6] p=0,31	0,24
	1 год	78,6[-50,42;207,6] p=0,23	100,3[-169,37;370] p=0,44	0,70
	2 года	-60,3[-282,5;161,9] p=0,58	-6,4[-260,79;248] p=0,96	0,99
ММП-9, нг/мл	6 мес.	58,6[-232,73;349,9] p=0,68	49,3[-162,14;260,8] p=0,64	0,71
	1 год	25,6[-184,54;235,7] p=0,81	-80,4[-335,13;174,3] p=0,51	0,40
	2 года	319,6[2,34;636,8] <b>p=0,04</b>	66,6[-221,35;354,5] p=0,63	0,28
ММП-2, нг/мл	6 мес.	-6,4[-84,73;71,8] p=0,87	14,8[-34,76;64,3] p=0,55	0,75
	1 год	39,4[-4,1;82,9] p=0,08	-11,8[-124,86;101,3] p=0,83	0,07
	2 года	32,6[-51,95;117,1] p=0,43	-16,3[-116,37;83,8] p=0,73	0,65
ТИМП-1/ ММП-9	6 мес.	0,2[-3,28;3,6] p=0,93	0,8[-1,73;3,3] p=0,53	0,94
	1 год	1,7[-0,56;3,9] p=0,14	2,1[-2,09;6,3] p=0,30	0,62
	2 года	1,1[-1,91;4,1] p=0,463	2,6[-1,28;6,5] 0,17	0,73
ТИМП-1/ ММП-2	6 мес.	0,2[-0,77;1,2] p=0,67	-0,4[-1,02;0,2] p=0,18	0,11
	1 год	0,1[-0,46;0,6] p=0,74	0,5[-0,96;2] p=0,48	0,57

## Продолжение таблицы 5.2.4.2

Показатель	Срок	Респондеры	Нереспондеры	P межгрупповое
	2 года	-0,4[-1,15;0,3] p=0,22	0,8[-0,7;2,3] p=0,28	0,63
Примечания: сокращения те же, что в таблице 5.2.4.1; M[95% ДИ] – среднее и 95% доверительный интервал; p – для оценки изменений по сравнению с исходом; P межгрупповое – для межгруппового сравнения. Красным цветом выделены значимые изменения.				

Различие изменений ММП-9 у респондеров и нереспондеров через 2 года наглядно отражено на рисунке 5.2.4.2.

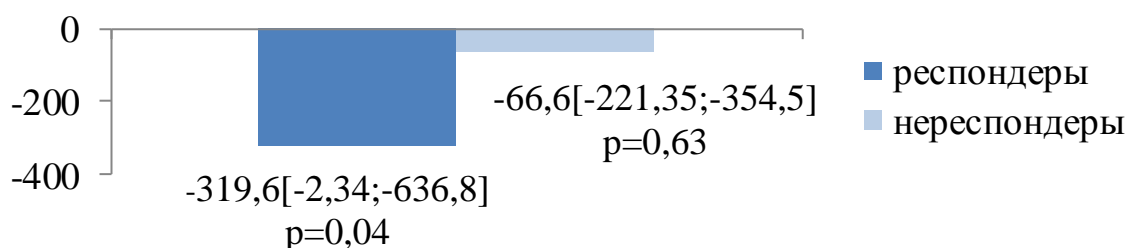


Рисунок 5.2.4.2 – Изменение уровней матричной металлопротеиназы 9-го типа у респондеров и нереспондеров через 2 года после вмешательства

Таким образом, в общей группе больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, значимого изменения уровней ММП 2-го и 9-го типов, а также ТИМП 1-го типа в течение 2 лет после ренальной денервации отмечено не было. Несмотря на это, у респондеров через 2 года наблюдалось существенное снижение уровня ММП-9.

### 5.3 Влияние ренальной денервации на состояние эндотелиальной функции

Поскольку функция сосудистого эндотелия тесно связана с кардиоваскулярным прогнозом, мы изучили влияние ренальной денервации на периферическую и церебральную вазореактивность.

Состояние периферической вазореактивности в течение 2 лет наблюдения было проанализировано у 32 больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, включенных в интервенционное исследование. Пациентам

проводилась проба с реактивной гиперемией и нитроглицерином. Клиническая характеристика этих пациентов была представлена ранее (см. таблицу 3.2.4.1).

Согласно таблице 5.3.1 после ренальной денервации в данной группе больных наблюдался отчетливый антигипертензивный эффект. Доля респондеров среди этих пациентов через 6, 12 и 24 месяца составила 58%, 63% и 59%, соответственно.

Анализ состояния сосудодвигательной функции плечевой артерии показал значимое повышение средних показателей ЭЗВД через 6, 12 и 24 месяца после ренальной денервации (Таблица 5.3.2) на фоне тенденции к повышению чувствительности эндотелия к напряжению сдвига, которое достигло критериев значимости через 2 года. Значения ЭЗВД существенно не изменились.

Таблица 5.3.1 – Количество антигипертензивных препаратов, показатели офисного и суточного мониторинга АД исходно, через 6 месяцев, 1 и 2 года после ренальной денервации (M±SD)

Показатели	Исходно (n=32)	6 месяцев (n=31)	1 год (n=28)	2 года (n=20)	Р		
					6 мес.	1 год	2 года
Количество препаратов	4,7±0,9	4,5±1,2	4,7±0,9	4,6±0,9	0,522	0,952	0,787
Офисное САД, мм рт. ст.	167,7±18,5	146,2±20,5	139,3±13,6	138,9±13	0,001	0,001	0,001
Офисное ДАД, мм рт. ст.	86,7±16,6	72,1±14,6	71,7±13,1	68,4±12,2	0,002	0,002	0,001
Офисная ЧСС, уд/мин	68,5±10,5	63,6±11,5	63,7±8,7	67,5±15,1	0,120	0,102	0,702
САД-24, мм рт. ст.	157,5±18,2	147,8±15,6	141±12,2	138,5±11,1	0,049	0,001	0,001
ДАД-24, мм рт. ст.	76,5±9,7	71±12,8	68,2±8,8	70,4±10,5	0,096	0,006	0,066
ЧСС-24, уд/мин	65,8±12,6	61,4±10,4	60±7,1	63,3±11,9	0,189	0,082	0,575
Нагрузка САД-24, %	87,2±11,4	75,3±19,9	64±25,7	66,7±21,7	0,014	0,001	0,001
Нагрузка ДАД-24, %	27,3±27,3	24±28,7	9,3±14,1	20,8±23,3	0,680	0,007	0,398
САД-день, мм рт. ст.	160,3±18,7	149,6±14,8	143,5±11,8	146,6±20,1	0,032	0,001	0,020
ДАД-день, мм рт. ст.	79,8±11,3	74,2±13,6	70,9±9	72,6±10,3	0,118	0,004	0,030
ЧСС-день, уд/мин	66,5±11,8	63,3±11,4	61,4±6,9	64,8±13,1	0,334	0,100	0,703
Нагрузка САД-день, %	80,8±17,1	68,2±22,3	55,1±28,9	53,6±29,6	0,030	0,001	0,001
Нагрузка ДАД-день, %	26,7±27,7	20,1±27,7	7,8±12,7	16,7±19,7	0,407	0,06	0,197
САД-ночь, мм рт. ст.	152,8±19,1	143,5±19,4	136,6±16,2	135,9±15,2	0,094	0,005	0,009
ДАД-ночь, мм рт. ст.	71,2±11,7	65,8±11,8	62,9±8,5	62,9±8,3	0,116	0,018	0,061
ЧСС-ночь, уд/мин	61,6±11,4	58,3±9,2	57,2±8,1	60,2±11,3	0,258	0,141	0,702
Нагрузка САД-ночь, %	95,1±10,2	83,3±21,7	95,2±10	71,7±29,2	0,864	0,001	0,001
Нагрузка ДАД-ночь, %	27,6±28,8	29±32,1	26,7±28,6	23,1±26,2	0,032	0,057	0,742

Примечания: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений, 24 – среднесуточные показатели; Р – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным значением: Р<sub>6 мес.</sub>, 1 год, 2 года – для сравнения с исходными значениями через 6 месяцев, 1 год и 2 года наблюдения. Красным цветом выделены статистически значимые изменения.

Таблица 5.3.2 – Состояние вазореактивности плечевой артерии через 6 месяцев, 1 и 2 года после ренальной денервации (M±SD)

Показатели	Исходно (n=32)	6 мес. (n=31)	1 год (n=28)	2 года (n=20)	Р		
					6 мес.	1 год	2 года
ЭЗВД, %	3,4±5,5	7,7±4,2	7,7±4,8	8,5±4,6	0,004	0,009	0,002
Напр.сдвига в покое	0,5±0,2	0,5±0,2	0,6±0,2	0,6±0,2	0,208	0,068	0,051
Напр.сдвига при РГ	0,8±0,3	0,8±0,3	0,8±0,2	1±0,3	0,898	0,509	0,052
Чувстви- тельность к напр.сдвига	0,07±0,1	0,18±0,3	0,67±1,5	0,22±0,2	0,117	0,059	0,007
ЭНЗВД, %	11,4±4,5	10,3±4,6	10,7±3,5	12,2±3,2	0,426	0,365	0,583

Примечания: ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация, напр.сдвига – напряжение сдвига; РГ – реактивная гиперемия; ЭНЗВД – эндотелий-независимая вазодилатация; t-критерий Стьюдента; Р – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным значением: Р<sub>6 мес.</sub>, Р<sub>1 год</sub>, Р<sub>2 года</sub> – для сравнения с исходными значениями через 6 месяцев, 1 год и 2 года наблюдения. Красным цветом выделены статистически значимые отличия.

Степень изменений ЭЗВД представлена на рисунке 5.3.1.

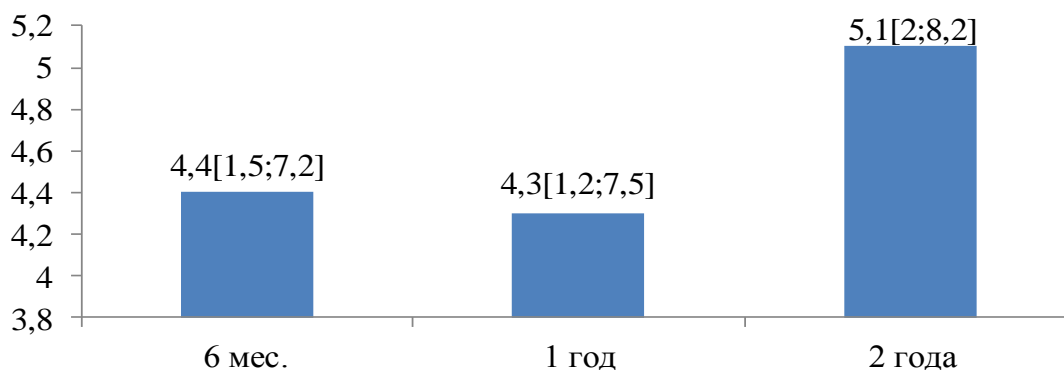


Рисунок 5.3.1 – Изменение средних показателей ЭЗВД через 6 месяцев, 1 и 2 года после ренальной денервации (M[95%ДИ])

Индивидуальные изменения ЭЗВД отражены на рисунке 5.3.2. Улучшение ЭЗВД через 6, 12 и 24 месяца по сравнению с исходным уровнем было отмечено у подавляющего большинства больных (n=25 (81%); n=23 (82%) и n=15 (75%) больных, соответственно).

Как следует из рисунка 5.3.3, доля пациентов с нарушенной вазореактивностью плечевой артерии, преобладавшая до вмешательства (91%), уже через 6 месяцев значительно снизилась до 61% (p=0,008,  $\chi^2=7,4$ ).

В дальнейшем в течение 2 лет наблюдения эта частота оставалась достаточно стабильной (68 и 65% через 1 и 2 года наблюдения, соответственно,  $p=0,049$ ,  $\chi^2=4,8$ ,  $\Phi=0,08$  через 1 год;  $p=0,03$ ,  $\chi^2=5,2$ ,  $\Phi=0,1$  через 2 года).

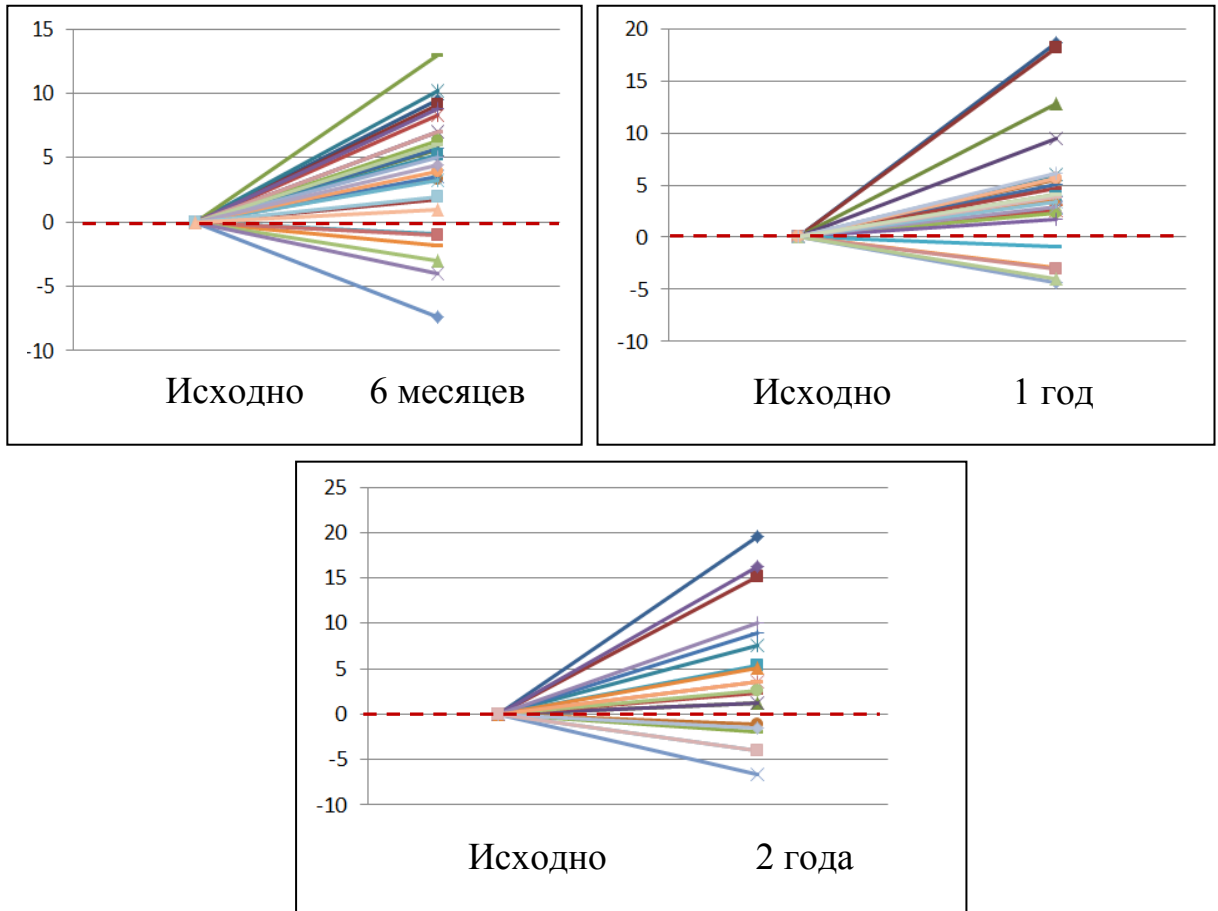


Рисунок 5.3.2 – Индивидуальные изменения ЭЗВД на разных сроках наблюдения

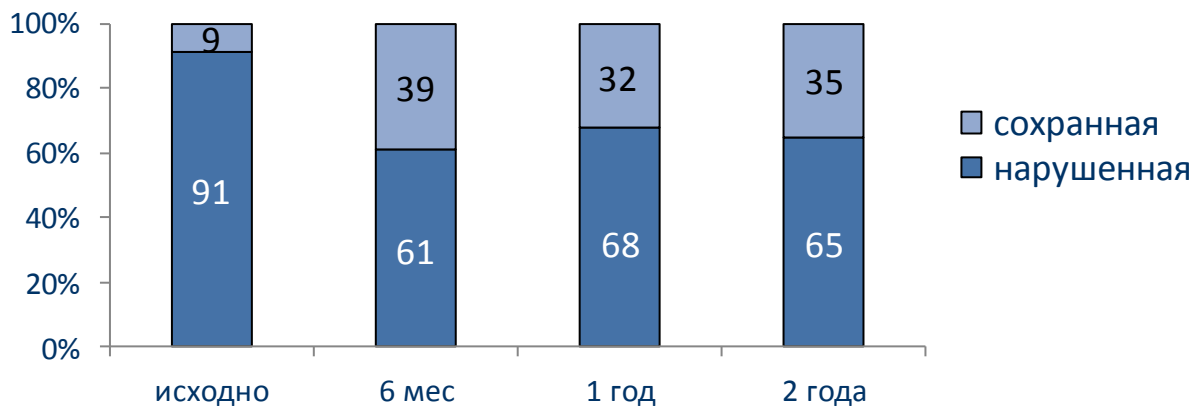


Рисунок 5.3.3 – Распределение больных в зависимости от результатов пробы с реактивной гиперемией на разных сроках наблюдения

Согласно корреляционному анализу степень улучшения ЭЗВД после вмешательства не имела прямой связи с исходными параметрами АД и их изменениями на всех сроках наблюдения.

Оценка изменения вазореактивности СМА была проведена у 21 больного РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 5.3.3.

Таблица 5.3.3 – Клиническая характеристика больных (n (%), (M±SD))

Показатели	n=21
Возраст, годы	61,4±7,6
Пол (ж)	13 (68%)
АД-24, мм рт. ст.	167,1±19,4/85,6±15,9
Офисное АД, мм рт. ст.	156,2±17,7/ 76,6±9,8
Офисная ЧСС, уд/мин	67,2±10,8
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,1±5,5
ИБС	12 (57%)
ОНМК	1(5)
Атеросклероз сонных артерий	19 (91)
Гликемия натощак, моль/л	8,1±1,9
НbA1c, %	7,1±1,3
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	67,9±18,5
Примечание: сокращения те же, что в таблице 5.1.	

Через 6 месяцев после вмешательства значимых изменений вазореактивности СМА на гиперкапнию и гипокapнию, а также общего цереброваскулярного резерва отмечено не было, несмотря на выраженный антигипертензивный ответ (Таблица 5.3.4).

Таблица 5.3.4 – Показатели офисного и суточного мониторинга АД исходно и через 6 месяцев после ренальной денервации (M±SD)

Показатели	Исходно	6 месяцев	P
Офисное САД, мм рт. ст.	167,1±19,4	144,7±19,9	0,001
Офисное ДАД, мм рт. ст.	85,6±15,9	71,6±15,7	0,009
САД-24, мм рт. ст.	156,2±17,7	143,6±12,9	0,015
ДАД-24, мм рт. ст.	76,6±9,8	69,3±11,5	0,036
Офисная ЧСС, уд/мин	67,2±10,8	61,4±11,4	0,103
Нагрузка САД-24, %	85,2±11,6	68,9±19,7	0,004
Нагрузка ДАД-24, %	29,4±28,4	18,8±26,9	0,242
Примечание: сокращения те же, что в таблице 5.3.1. Красным цветом выделены статистически значимые изменения.			

Количество антигипертензивных препаратов через 6 месяцев существенно не изменилось ( $p=0,38$ ) и составило  $4,4\pm 1,2$ .

Сравнение исходных и повторных показателей реактивности СМА при проведении дыхательных проб отражено в таблице 5.3.5.

Таблица 5.3.5 – Показатели реактивности средней мозговой артерии исходно и через 6 месяцев после ренальной денервации ( $M\pm SD$ )

Показатели	Исходно	6 месяцев	p
Индекс гиперкапнии (K+)	$3,3\pm 32,5$	$14,8\pm 21,8$	0,229
Индекс гипокапнии (K-)	$-23,9\pm 12,6$	$-27,3\pm 13$	0,418
Цереброваскулярный резерв	$30,5\pm 33,1$	$38,9\pm 22$	0,404

По данным корреляционного анализа связи динамики показателей цереброваскулярной реактивности с исходными данными АД и их изменением после вмешательства выявлено не было.

В целом по группе изменения реактивности СМА были очень вариабельны, что наглядно отражено на рисунке 5.3.4. Увеличение степени индексов гиперкапнии было отмечено у 9 (53%) человек, дальнейшее ухудшение – у 8 пациентов (47%). Различия между этими пациентами по исходным клиническим характеристикам и степени изменения АД отсутствовали.

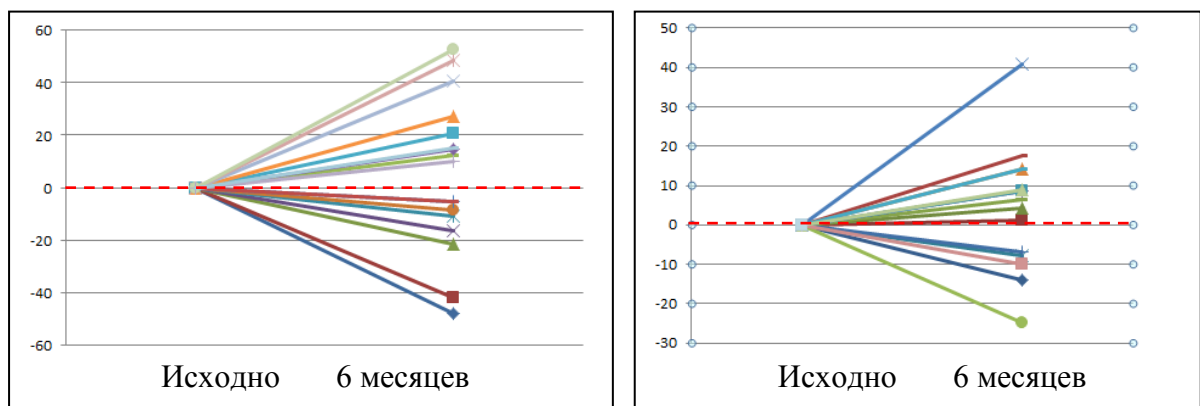


Рисунок 5.3.4 – Изменение реактивности средней мозговой артерии на гиперкапнию (А) и гипокапнию (Б) через 6 месяцев после ренальной денервации

Кроме того, мы оценивали содержание уровня асимметричного диметиларгинина (АДМА) исходно и через год после вмешательства. Как

видно из рисунка 5.3.5, значимых изменений этого маркера эндотелиальной дисфункции выявлено не было.

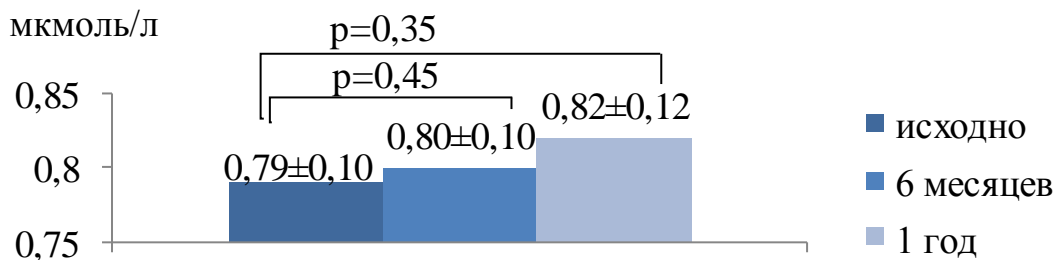


Рисунок 5.3.5 – Содержание асимметричного диметиларгинина исходно, через 6 и 12 месяцев после ренальной денервации (M±SD)

При сравнении изменений АДМА у респондеров и нереспондеров значимые отличия отсутствовали ( $0,004 \pm 0,09$  и  $-0,024 \pm 0,088$  мкмоль/л, соответственно,  $p=0,326$ ).

Таким образом, в целом наши данные позволили более полно изучить влияние ренальной денервации на состояние эндотелиальной функции у селективной группы больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа. Согласно полученным нами результатам ренальная денервация у этой категории больных сопровождается стабильным в течение 2 лет улучшением периферической вазореактивности, не зависящим от антигипертензивного эффекта вмешательства. Вместе с тем, ренальная денервация не оказывала значимого влияния на церебральную вазореактивность и уровень асимметричного диметиларгинина. Отсутствие прямой зависимости прироста ЭЗВД плечевой артерии от выраженности снижения АД может свидетельствовать о самостоятельном благоприятном влиянии ренальной денервации на сосудистый эндотелий.

#### **5.4 Влияние ренальной денервации на мозговой кровоток и МРТ-признаки структурных изменений головного мозга**

Поскольку головной мозг относится к органам-мишеням при АГ, а снижение АД способно уменьшить мозговую перфузию, оценка изменений церебрального кровотока после вмешательства и его безопасности для головного мозга имеют безусловную клиническую важность.

В данном фрагменте работы проанализированы доплерографические показатели мозгового кровотока по внутренним сонным и средним мозговым артериям, а также структурные изменения головного мозга у 21 больного РАГ в сочетании с СД, с доступными данными МРТ и удовлетворительной визуализацией кровотока. Клиническая характеристика обследованных больных и динамика АД после ренальной денервации были приведены ранее (см. таблицы 5.3.4 и 5.3.5 соответственно).

Изменение состояния церебральной гемодинамики отражено в таблице 5.4.1, из которой следует, что, несмотря на значимое снижение АД, ухудшения показателей кровотока по внутренним сонным и средним мозговым артериям через 6 месяцев отмечено не было, что свидетельствует о безопасности ренальной денервации для головного мозга.

Исследование влияния ренальной денервации на структурные изменения головного мозга по данным МРТ было проведено у 39 больных РАГ, ассоциированной с СД. Через 6 и 12 месяцев качественные изображения МРТ головного мозга были доступны для 33 и 29 больных, соответственно. Клиническая характеристика обследованных больных представлена в таблице 5.4.2.

Таблица 5.4.1 – Показатели кровотока по внутренним сонным и средним мозговым артериям исходно и через 6 месяцев после ренальной денервации (M±SD)

Показатели	Исходно	6 месяцев	P
Диаметр ВСА справа, мм	67,8±8,6	63±8,9	0,134
ТИМК ВСА справа, мм	0,9±0,1	0,9±0,2	0,999
Vps. ВСА справа, см/с	61,5±15,6	62,4±16,7	0,878
Ved. ВСА справа, см/с	13,5±6,4	16,3±5,9	0,247
V mean ВСА справа, см/с	24,1±9,2	28±6,9	0,244
PI ВСА справа	1,96±0,5	1,69±1	0,337
RI ВСА справа	0,79±0,1	0,89±0,4	0,453
Диаметр ВСА слева, мм	64,5±6,2	64,9±11,5	0,542
ТИМК ВСА слева, мм	0,9±0,2	1±0,3	0,942
Vps. ВСА слева, см/с	63,8±19,4	64,3±17,4	0,941
Ved. ВСА слева, см/с	14,5±7,2	13,9±8,0	0,755
V mean ВСА слева, см/с	26,9±10,4	27,1±7,9	0,976
PI ВСА слева	1,96±0,5	1,93±0,8	0,918
RI ВСА слева	0,78±0,1	1,22±1,7	0,295
Vps. СМА, см/с	84,9±34,8	86±37,1	0,927
Ved. СМА, см/с	31,7±13,9	32,1±15,9	0,933
V mean СМА, см/с	51±19,2	50,8±23,8	0,981
PI СМА	1±0,2	1,2±0,6	0,290
RI СМА	0,8±0,7	0,7±0,1	0,439
Примечания: ВСА – внутренняя сонная артерия, ТИМК – толщина интимо-медиального комплекса; Vps. – пиковая скорость кровотока, Ved. – минимальная скорость кровотока, V mean – средняя скорость кровотока; PI – пульсационный индекс; RI – резистивный индекс; СМА – средняя мозговая артерия (усредненные показатели для правой и левой артерий).			

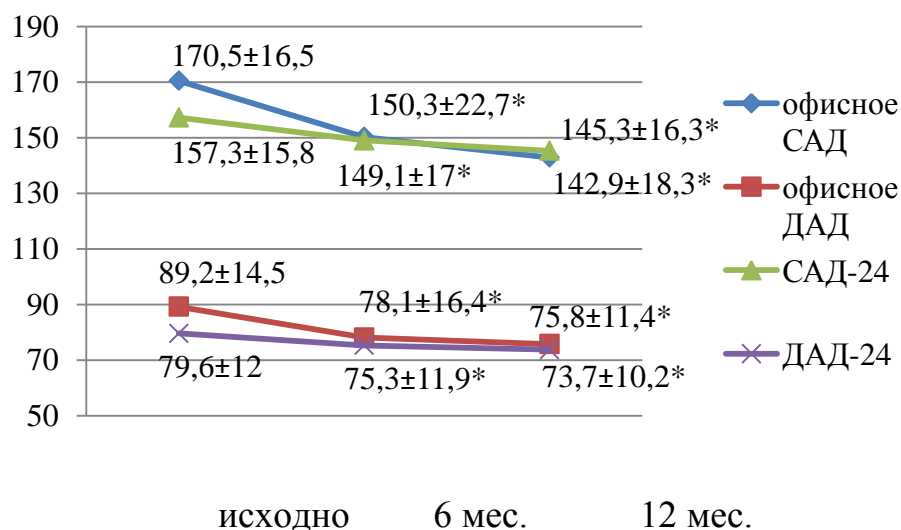
Таблица 5.4.2 – Клиническая характеристика больных ((M±SD), n(%))

Показатели	n=39
Возраст, годы	60,2±7
Пол (м)	16 (41)
Продолжительность АГ, годы	23±10,5
Продолжительность СД, годы	10±6,1
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,9±6,1
ИБС	24 (62)
ОНМК	7 (18)
ГЛЖ	37 (95)
Абдоминальное ожирение	31(82)
Атеросклероз сонных артерий	35(9)

## Продолжение таблицы 5.4.2

Показатели	n=39
Гликемия натощак, ммоль/л	8,9±2,7
HbA1c, %	7,4±1,4
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	72,2±21,8
Количество антигипертензивных препаратов	4,4±1
Примечания: ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; HbA1c – гликозилированный гемоглобин; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.	

Как видно из графика изменения АД после ренальной денервации, представленного на рисунке 5.4.1, в течение всего периода наблюдения имел место значимый и стабильный антигипертензивный ответ. Офисное АД (САД/ДАД) через 6 месяцев снизилось на 20,2 [11,1; 29,3] / 11,1 [4; 18,2] мм рт. ст. (M[95%ДИ]),  $p=0,001/0,003$ , а через год – на 27,6 [19; 36,1] / 13,5 [7; 20],  $p=0,001/0,001$ . Среднесуточное АД через 6 месяцев снизилось в среднем на 8,2 [0,6; 15,8] / 4,3 [-1,2; 9,8] мм рт. ст.,  $p=0,035/0,13$ , а через год – на 12 [4,1; 19,8] / 5,9 [0,4; 11,3],  $p=0,004/0,038$ .



Примечание: \* –  $p < 0,05$  – по сравнению с исходом.

Рисунок 5.4.1 – Изменение показателей офисного и среднесуточного АД через 6, 12 месяцев после ренальной денервации (M±SD)

Данные МРТ головного мозга исходно и на последующих этапах наблюдения отражены в таблице 5.4.3, из которой видно, что через год после вмешательства частота расширения желудочков и субарахноидальных

пространств оставалась прежней, однако имело место значимое уменьшение доли больных со 2-й степенью нарушений ликвородинамики ( $\chi^2=3,73$ ).

Таблица 5.4.3 – МРТ-признаки повреждения головного мозга исходно и через 6, 12 месяцев после ренальной денервации (n (%))

Показатель	Исходно (n=39)	6 мес. (n=33)	1 год (n=27)	P <sub>6 мес.</sub>	P <sub>1 год</sub>
Расширение желудочков	19 (49)	13(41)	12 (41)	0,330	0,362
Расширение САП	28 (72)	19 (57)	17 (59)	0,155	0,123
<b>Степень нарушения ликвородинамики</b>					
0	8 (21)	9 (27)	8 (30)	0,346	0,287
1	15 (38)	15 (46)	14 (52)	0,359	0,205
2	16 (41)	9 (27)	5 (18)	0,165	<b>0,047</b>
<b>Степень повреждения белого вещества в ПВО</b>					
0	3 (8)	3 (9)	1 (3)	0,580	0,412
1	16 (41)	13 (39)	14 (48)	0,541	0,286
2	14 (36)	11 (35)	12 (42)	0,509	0,417
3	5 (13)	5 (15)	2 (7)	0,520	0,321
4	1 (2)	1 (3)	-	0,710	
<b>Степень внутричерепной гипертензии</b>					
0	2(5)	2 (6)	2 (7)	0,601	0,543
1	26 (70)	26 (79)	18 (67)	0,190	0,603
2	9 (25)	5 (15)	7 (26)	0,294	0,507
Лакунарные инфаркты	12 (31)	9 (27)	9(31)	0,475	0,517
ФПБВ	22 (56)	18 (54)	17 (58)	0,531	0,527
<b>Выраженность МРТ-признаков повреждения головного мозга</b>					
Легкая (1-3 балла)	15 (38,5)	20 (65)	10 (34)	<b>0,027</b>	0,469
Умеренная (4-5)	15 (38,5)	9 (29)	19 (66)	0,285	<b>0,025</b>
Выраженная (более 5)	9 (23)	2 (6)	0	0,055	
Примечания: САП – субарахноидальные пространства; ПВО – перивентрикулярная область; ФПБВ – фокальные повреждения белого вещества, P – сравнение с исходом. Красным цветом выделены значимые изменения					

Существенных изменений степени внутричерепной гипертензии отмечено не было, и частота встречаемости разных степеней повреждения белого вещества (ПБВ) в ПВО в течение всего исследования также существенно не изменилась. Важно отметить, что увеличения лакунарных инфарктов и фокальных повреждений белого вещества через год после

вмешательства не происходило. Что касается суммарной оценки МРТ-признаков повреждения головного мозга, то через полгода количество больных с легкой степенью увеличилось, однако через год эти изменения стали незначимыми. В то же время обращает на себя внимание то, что через год наблюдения выраженная степень повреждения головного мозга, которая исходно присутствовала у каждого четвертого пациента, уже не встречалась. Это связано с тем, что часть пациентов из группы с выраженной степенью повреждения перешли в группу с умеренной выраженностью, что объясняет ее существенное увеличение ( $\chi^2=6,5$ ).

Значимых изменений линейных размеров ликворосодержащих пространств и интенсивности МРТ-сигнала в области базальных ядер отмечено не было (Таблица 5.4.4).

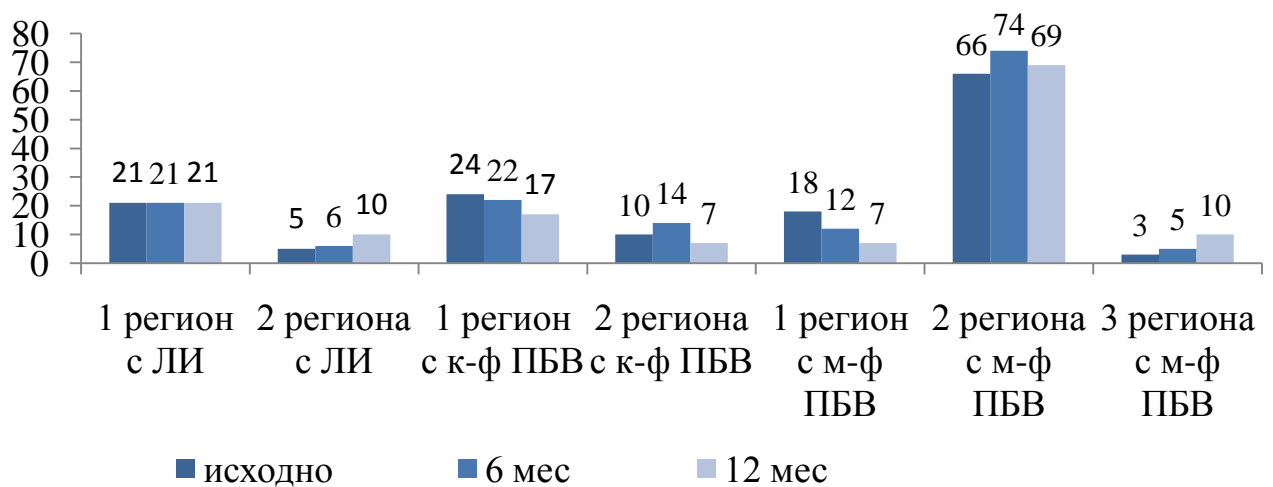
Таблица 5.4.4 – Показатели ликвородинамики и интенсивности сигнала в области базальных ядер исходно, через 6, 12 месяцев после ренальной денервации (M±SD)

Показатели	Исход	6 месяцев	12 месяцев	P1	P2
Желудочки мозга					
Тело БЖ мозга справа, см	0,81±0,4	0,83±0,4	0,83±0,36	0,813	0,852
Тело БЖ мозга слева, см	0,77±0,27	0,81±0,25	0,79±0,26	0,574	0,831
Правый передний рог БЖ мозга, см	0,61±0,45	0,63±0,46	0,59±0,32	0,864	0,842
Левый передний рог БЖ мозга, см	0,58±0,38	0,64±0,39	0,57±0,26	0,554	0,836
Правый задний рог БЖ мозга, см	1,14±0,37	1,1±0,4	1,15±0,39	0,706	0,950
Левый задний рог БЖ мозга, см	1,15±0,31	1,1±0,33	1,15±0,33	0,550	0,965
III желудочек, длинник, см	2,57±0,55	2,62±0,51	2,72±0,43	0,668	0,287
III желудочек, поперечник, см	0,73±0,4	0,68±0,29	0,72±0,35	0,555	0,908
IV желудочек, длинник, см	2,42±0,72	2,38±0,55	2,34±0,68	0,789	0,678
IV желудочек, поперечник, см	0,89±0,23	0,92±0,19	0,87±0,25	0,481	0,813
Хиазмальная цистерна, длинник, см	1,26±1,27	1,12±1,16	1,14±0,97	0,645	0,717
Хиазмальная цистерна, поперечник, см	0,66±0,29	0,74±0,58	0,6±0,3	0,474	0,432
Предмостовая цистерна, длинник, см	3,69±3,14	2,93±0,64	3,03±0,5	0,200	0,357
Предмостовая цистерна, поперечник, см	0,59±0,19	0,64±0,28	0,58±0,18	0,388	0,861
Квадригеминальная цистерна, длинник, см	1,79±0,37	1,78±0,4	1,71±0,23	0,918	0,408
Квадригеминальная цистерна, поперечник, см	0,86±0,25	0,86±0,23	0,84±0,26	0,918	0,725
Субарахноидальные пространства					
Париетальная область, справа, см	0,34±0,2	0,33±0,16	0,29±0,15	0,748	0,313
Париетальная область, слева, см	0,36±0,22	0,32±0,21	0,29±0,16	0,376	0,167
Затылочная область, справа, см	0,18±0,12	0,15±0,07	0,16±0,08	0,184	0,402
Затылочная область, слева, см	0,18±0,13	0,17±0,15	0,15±0,08	0,796	0,307

Продолжение таблицы 5.4.4

Показатели	Исход	6 месяцев	12 месяцев	P6	P12
Интенсивность сигнала в области базальных ядер					
Средняя интенсивность T <sub>2</sub> в области головки хвостатого ядра справа	1100,7±774,6	976±722,4	923,5±770,4	0,553	0,446
Средняя интенсивность T <sub>2</sub> в области головки хвостатого ядра слева	1257,6±1062,5	971,2±691	980,7±874,4	0,268	0,357
Средняя интенсивность T <sub>2</sub> в области справа	1689,5±3839,4	923,9±668,5	926,5±768,4	0,350	0,411
Средняя интенсивность T <sub>2</sub> в области слева	1043,6±762,8	938,3±701,2	865,5±720	0,609	0,429
Средняя интенсивность T <sub>2</sub> в области таламуса справа	1004,7±712,5	876,4±684,3	879,1±782,6	0,512	0,572
Средняя интенсивность T <sub>2</sub> в области таламуса слева	969,6±743	898,8±820,9	896,1±908,5	0,745	0,762
Примечания: БЖ – боковой желудочек; P6, P12 – сравнение с исходными значениями через 6 и 12 месяцев.					

Рисунок 5.4.2 отражает частоту лакун и фокальных повреждений белого вещества в зависимости от количества занимаемых ими регионов в разные сроки наблюдения. Из рисунка следует, что увеличения этих церебральных повреждений, а также роста их распространенности не происходило. При этом обращает на себя внимание тот факт, что лакунарные инфаркты и крупнофокальные повреждения белого вещества как исходно, так и после денервации чаще занимали, как правило, 1 регион, тогда как мелкофокальные повреждения носили более распространенный характер и в большинстве случаев выявлялись одновременно в двух регионах.



Примечания: ЛИ – лакунарные инфаркты; ПБВ – повреждения белого вещества; к-ф – крупнофокальные; м-ф – мелкофокальные.

Рисунок 5.4.2 – Частота лакун и фокальных повреждений белого вещества головного мозга в зависимости от количества занимаемых ими регионов исходно, через 6 и 12 месяцев после денервации почечных артерий

При проведении индивидуального анализа степень ПБВ в ПВО у подавляющего большинства больных осталась прежней (n=15 (55%)), у 4 больных (14%) отмечалось прогрессирование, и у 9 (31%) – обратное развитие этих очагов. Динамика ПБВ не зависела от степени антигипертензивного ответа на процедуру ренальной денервации.

Оценка отдаленного влияния ренальной денервации на показатели, характеризующие утрату вещества головного мозга, проводилась среди включенных в проспективное интервенционное исследование 17 больных, у которых были доступны данные МРТ головного мозга с расчетом индексов

Эванса и лобно-затылочного индекса исходно и через 3 года наблюдения. В основу этого исследования была положена гипотеза о том, что ренальная денервация как способ снижения АД и симпатической активности способна замедлить темпы утраты вещества головного мозга у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, в течение 3 лет наблюдения. Срок 3 года был выбран как наиболее оптимальный для оценки эффектов вмешательства в отношении изменения объемов головного мозга. Клиническая характеристика обследованных больных представлена в таблице 5.4.5.

Таблица 5.4.5 – Клиническая характеристика (M±SD, n(%))

Показатели	n=17
Возраст, годы	61,3±6,2
Пол (м)	9 (53)
Продолжительность АГ, годы	23,9±10
Продолжительность СД, годы	7,5±4,9
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,9±5,9
ИБС	9 (53)
ОНМК	4 (24)
ГЛЖ	15 (88)
Абдоминальное ожирение	14 (82)
Атеросклероз сонных артерий	16 (94)
Гликемия натощак, ммоль/л	8,5±1,8
НbA <sub>1c</sub> , %	7±1,2
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	70,4±17
Количество антигипертензивных препаратов	4,4±0,9
Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; НbA <sub>1c</sub> – гликозилированный гемоглобин; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.	

Как видно из графика, представленного на рисунке 5.4.3, через 3 года после ренальной денервации имел место значимый антигипертензивный ответ. Офисное АД (САД/ДАД) снизилось на 29,4 [15,1; 43,8] / 16,9 [6,7; 27,2] мм рт. ст., p=0,001/0,002, а среднесуточное АД – на 14,3 [0,3; 28,2] / 6,8 [-2,4; 16,1] мм рт. ст., p=0,04/0,14.

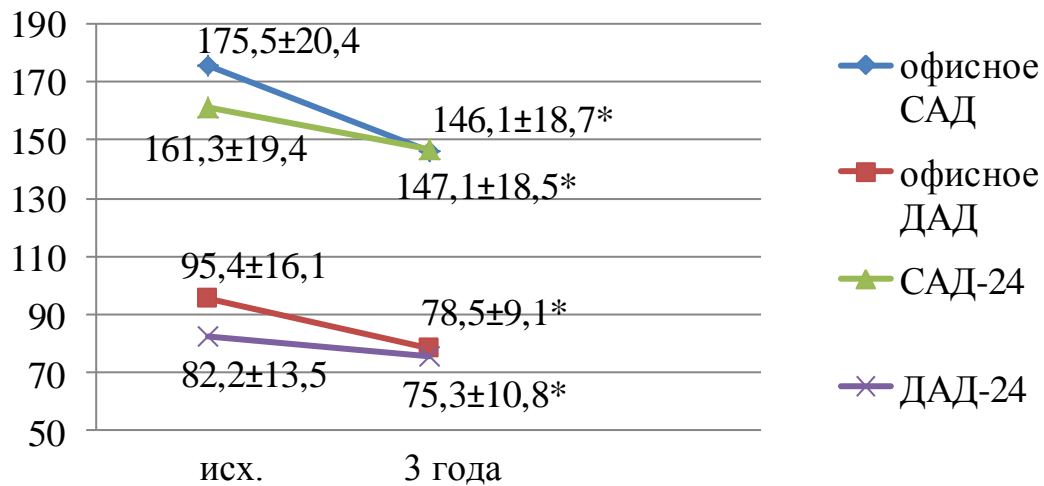


Рисунок 5.4.3 – Изменение показателей офисного и суточного мониторинга АД через 3 года после ренальной денервации;

\* –  $p < 0,05$

Изменений линейных размеров ликворных пространств, а также средних значений степени ПБВ в ПВО, согласно данным таблицы 5.4.6, отмечено не было.

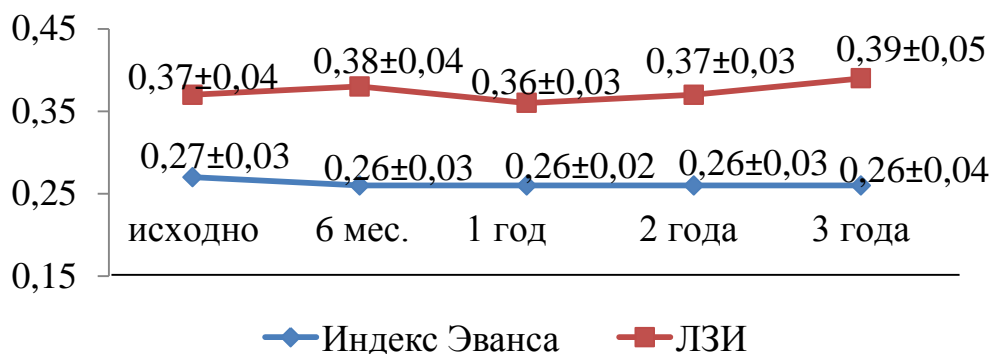
Таблица 5.4.6 – Показатели ликвородинамики и повреждения белого вещества в перивентрикулярной области исходно и через 3 года после ренальной денервации ( $M \pm SD$ )

Показатели	Исход	36 месяцев	P
Желудочки мозга			
Тело БЖ мозга справа, см.	0,91±0,5	0,89±0,49	0,913
Тело БЖ мозга слева, см.	0,79±0,27	0,86±0,35	0,558
Правый передний рог БЖ мозга, см.	0,68±0,55	0,66±0,44	0,946
Левый передний рог БЖ мозга, см.	0,62±0,42	0,58±0,37	0,786
Правый задний рог БЖ мозга, см.	1,21±0,43	1,25±0,49	0,818
Левый задний рог БЖ мозга, см.	1,19±0,38	1,25±0,54	0,743
III желудочек, длинник, см	2,66±0,73	2,53±0,77	0,687
III желудочек, поперечник, см	0,87±0,5	0,8±0,49	0,750
IV желудочек, длинник, см	2,63±0,92	2,44±0,26	0,616
IV желудочек, поперечник, см	0,92±0,24	1,01±0,15	0,352
Хиазм. цистерна, длинник, см	1,94±1,73	0,78±0,26	0,076
Хиазм. цистерна, поперечник, см	0,79±0,38	0,59±0,26	0,179
Предмост. цистерна, длинник, см	3,31±0,63	2,84±0,24	0,056
Предмост. цистерна, поперечник, см	0,68±0,23	0,63±0,17	0,553
Квадриг. цистерна, длинник, см	1,78±0,4	1,73±0,49	0,768
Квадриг. цистерна, поперечник, см	0,93±0,27	0,79±0,16	0,205

## Продолжение таблицы 5.4.6

Показатели	Исход	36 месяцев	P
Субарахноидальные пространства			
Париетальная область, справа, см	0,36±0,24	0,35±0,22	0,912
Париетальная область, слева, см	0,39±0,28	0,39±0,23	0,951
Затылочная область, справа, см	0,18±0,1	0,16±0,07	0,704
Затылочная область, слева, см	0,21±0,14	0,16±0,11	0,456
Средняя степень повреждения белого вещества в перивентрикулярной области	1,44±0,98	1,25±0,89	0,637
Примечания: БЖ – боковой желудочек; Хиазм. – хиазмальная цистерна; квадриг. – квадригеминальная цистерна.			

Как видно из рисунка 5.4.4, средние значения индекса Эванса и лобно-затылочного индекса через 3 года не изменились (от 0,27 [95% ДИ 0,25; 0,28] до 0,27 [95%ДИ 0,25; 0,29],  $p=0,66$  для ИЭ; от 0,37 [95%ДИ 0,34; 0,39] до 0,39 [95% ДИ 0,35; 0,39],  $p=0,86$  для ЛЗИ).



Примечание: ЛЗИ – лобно-затылочный индекс.

Рисунок 5.4.4 – Значения индекса Эванса и лобно-затылочного индекса у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, исходно и на разных сроках после ренальной денервации (M±SD)

Количество больных с МРТ-признаками атрофии головного мозга согласно значениям индекса Эванса  $\geq 0,30$  на протяжении всего исследования оставалось стабильным ( $n=2$  (12%)).

Рисунок 5.4.5 демонстрирует отсутствие существенных изменений выраженности ПБВ в перивентрикулярной области в течение трех лет наблюдения.

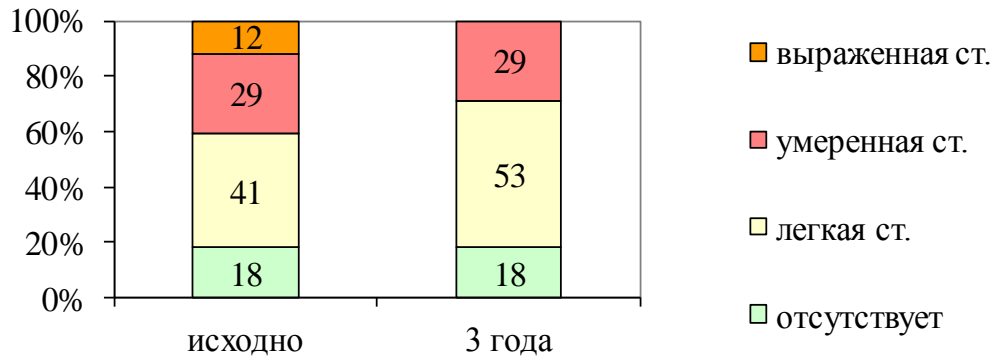


Рисунок 5.4.5 – Распределение больных в зависимости от выраженности повреждения белого вещества в перивентрикулярной области исходно и через 3 года после ренальной денервации

Таким образом, по результатам данного раздела работы впервые установлено, что у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, в течение года после ренальной денервации показатели мозгового кровотока и МРТ-характеристики структур головного мозга остаются достаточно стабильными. При этом отмечается уменьшение доли больных со 2-й степенью нарушений ликвородинамики и, соответственно, снижение суммарной выраженности МРТ-признаков повреждения головного мозга. Кроме того, данное исследование впервые продемонстрировало возможности ренальной денервации предотвращать утрату вещества головного мозга по данным МРТ в течение трех лет наблюдения, что свидетельствует о потенциальных церебропротективных эффектах вмешательства.

### 5.5 Кардиопротективные эффекты ренальной денервации

Для оценки возможных кардиопротективных эффектов ренальной денервации и определения сроков их реализации мы исследовали изменения показателей ЭхоКГ через 6, 12 и 24 месяца после вмешательства.

Согласно анализу, представленному в таблице 5.5.1, значимых изменений линейных размеров восходящей аорты, ЛП, полостей ЛЖ и толщины его стенок, а также ММ ЛЖ после ренальной денервации выявлено не было. Вместе с тем, через 2 года было отмечено значимое увеличение ФВ ЛЖ. Что касается объемных показателей камер сердца, то тенденция к уменьшению объемов ЛЖ имела место уже через полгода после вмешательства. При этом статистической значимости снижение КДО достигало лишь через 2 года после ренальной денервации, тогда как снижение КСО сохраняло характер тенденции на протяжении всего периода наблюдения. Тем не менее, через 2 года было документировано существенное снижение индексированных показателей конечного диастолического и систолического объемов ЛЖ в отсутствии существенного изменения ППТ.

При изучении динамики ММ ЛЖ среди лиц с исходной ГЛЖ, которая присутствовала у подавляющего большинства больных (91%), значимых изменений этого показателя также выявлено не было ( $p=0,88$ ;  $p=0,40$ ;  $p=0,70$  через 6, 12 и 24 месяца).

Закономерно, что снижение АД сопровождалось положительными изменениями центральной гемодинамики в виде существенного уменьшения ВМН, диастолического миокардиального стресса, удельного и общего периферического сопротивления на всех отрезках наблюдения, за исключением некоторого ослабления значимости снижения УПСС через 6 месяцев и ОПСС через 1 год после вмешательства. Кроме того, через 2 года после вмешательства имела место тенденция к уменьшению МОК.

Таблица 5.5.1 – Морфофункциональные параметры сердца и показатели центральной гемодинамики по данным ЭхоКГ исходно и на разных сроках после ренальной денервации (M±SD)

Показатели	Исходно (n=58)	6 месяцев (n=52)	P <sub>6</sub>	1 год (n=45)	P <sub>12</sub>	2 года (n=23)	P <sub>24</sub>
ЛП, мм	44,54±4,3	45,02±4,4	0,586	45,29±4,4	0,408	46,3±4,6	0,131
Восходящая аорта, мм	34,75±5,5	34,56±3,5	0,844	35,31±3,7	0,596	34,15±2,6	0,645
КСР, мм	31,23±4,3	30,36±3	0,257	30,17±4,4	0,248	29,55±3,5	0,126
КДР, мм	48,69±4,8	47,95±3,6	0,395	47,98±4,1	0,451	47,85±3,6	0,485
ФВ, %	65,95±5,6	66,93±5	0,363	66,85±6,9	0,487	69±5,9	0,046
МЖП, мм	14,31±2,4	14,36±2,1	0,915	13,94±2	0,731	13,65±1,9	0,433
ЗС ЛЖ, мм	13±2,1	13,3±1,8	0,530	13,1±1,7	0,803	13,2±1,6	0,722
ММ ЛЖ, г	276,2±72,3	274,3±59,7	0,889	264,4±56,4	0,400	269,2±62	0,703
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	137,6±30,8	138,6±25,5	0,873	136,8±28,2	0,896	134,6±21,6	0,683
ОТС	0,56±0,11	0,57±0,09	0,562	0,57±0,09	0,710	0,56±0,07	0,878
КДО, мл	108,89±28,4	98,75±20,3	0,104	100,11±22,2	0,174	94,95±21	0,049
КСО, мл	37,3±14,1	32,46±8,8	0,109	32,41±12	0,137	31,24±9,4	0,079
УО, мл	71,09±17,2	66,29±12,5	0,204	67,04±14,2	0,306	63,71±13	0,086
МОК, л/мин	4,32±0,8	4,15±1,1	0,499	4,2±1,4	0,678	4,01±0,7	0,155
СИ, мл/м <sup>2</sup>	2,16±0,4	2,11±0,5	0,622	2,14±0,7	0,848	2,04±0,4	0,212
КДИ, мл/м <sup>2</sup>	54,9±12,6	50,18±7,9	0,083	50,5±8,6	0,116	48,54±8,1	0,040
КСИ, мл/м <sup>2</sup>	19,05±6,2	16,45±3,7	0,051	16,6±4,3	0,079	15,98±4,2	0,046
ППТ, м <sup>2</sup>	2±0,2	2±0,2	0,771	2,1±0,6	0,314	2±0,2	0,757
ЧСС, уд/мин	61,79±10,1	62,35±15,2	0,856	63,07±14,3	0,661	64,81±15,6	0,354
ДМС, дин/см <sup>2</sup>	179,2±50,8	157,6±43,6	0,022	154±44,7	0,012	140,4±41,9	0,003
ВМН	190,1±39,1	159,2±34,9	0,001	153±26,2	0,001	149,9±23,3	0,001
ОПСС, дин×с/см <sup>-5</sup>	2238±510	1959,5±677	0,048	2031,9±466	0,093	1872,5±358,9	0,005

## Продолжение таблицы 5.5.1

Показатели	Исходно	6 месяцев	P <sub>6</sub>	1 год	P <sub>12</sub>	2 года	P <sub>24</sub>
УПСС, у.е.	55,8±13,8	49,4±13,6	0,054	49,3±11,5	0,045	46,7±9,8	0,009
<p>Примечание: КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; ФВ – фракция выброса; МЖП – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ЗС – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу; ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММ ЛЖ – индекс ММ ЛЖ; ВМН – внутримиекардиальное напряжение, ДМС – диастолический миокардиальный стресс; ЧСС – частота сердечных сокращений, ударов в минуту; УПСС – удельное периферическое сосудистое сопротивление, ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, УО – ударный объем, МОК – минутный объем крови, СИ – сердечный индекс, КДИ – конечный диастолический индекс, КСИ – конечный систолический индекс; P<sub>6,12,24</sub> – для сравнения с исходными значениями через 6, 12, 24 месяца наблюдения. Красным цветом выделены статистически значимые отличия.</p>							

При сравнении изменений ИММ ЛЖ и ММ ЛЖ между мужчинами и женщинами значимых отличий выявлено не было ( $-4 \pm 21,5$  и  $-3,2 \pm 24,1$  г/м<sup>2</sup>,  $p=0,91$  для ИММ ЛЖ;  $10,8 \pm 48,1$  и  $13 \pm 39,9$  г,  $p=0,873$  для ММ ЛЖ). На рисунке 5.5.1 отражены показатели ММ ЛЖ на разных сроках наблюдения, демонстрирующие относительную стабильность этого параметра в течение 2 лет наблюдения.

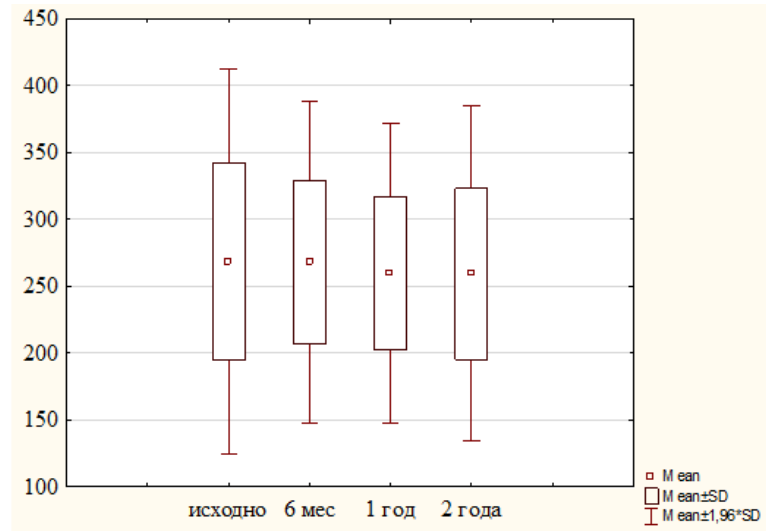


Рисунок 5.5.1 – Показатели массы миокарда левого желудочка на разных сроках наблюдения

Доля пациентов с ГЛЖ в течение 2 лет наблюдения также существенно не изменилась (Рисунок 5.5.2).

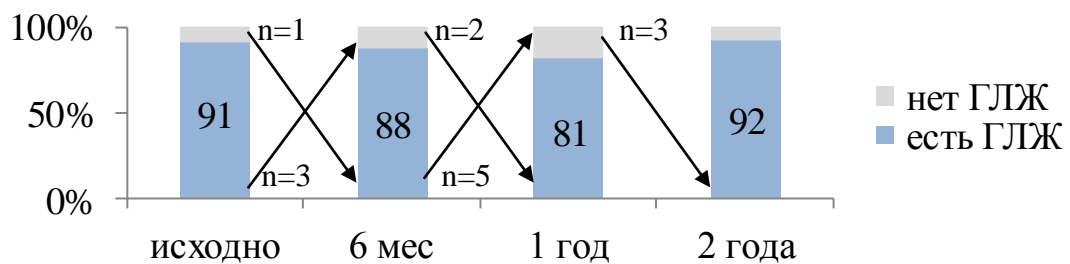


Рисунок 5.5.2 – Частота гипертрофии левого желудочка на разных сроках наблюдения

Исходно у всех больных имела место концентрическая ГЛЖ, через 2 года у 100% больных сохранялся этот тип ГЛЖ.

Учитывая вариабельность изменения ММ, в дальнейшем всех больных разделили на 2 группы: с уменьшением ММ ЛЖ на 10 г и более (группа А – с положительной динамикой) и со снижением менее 10 г или дальнейшим ее увеличением (группа Б – без положительной динамики). Через год после вмешательства положительная динамика ММ ЛЖ была достигнута почти у половины пациентов (n=23 (51%)), однако через 2 года эта группа оказалась значительно меньше (n=6 (26%)) (p=0,048,  $\chi^2=3,9$ ), что могло быть обусловлено небольшим количеством пациентов, закончивших 2 года наблюдения.

При сравнении исходных клинико-демографических характеристик групп А и Б (согласно результатам 1-го года наблюдения) было установлено, что единственным отличием этих групп был возраст, и пациенты без положительной динамики были существенно старше, чем больные с положительными изменениями (Таблица 5.5.2).

Таблица 5.5.2 – Исходная клиническая характеристика больных с положительной динамикой массы миокарда левого желудочка через год после вмешательства (группа А) и без такового (группа Б) (M±SD, n (%))

Показатели	Группа А n=23	Группа Б n=22	р
Возраст, годы	57,9±7,7	63,9±7,1	0,011
Пол (м)	10 (43)	8 (36)	0,626
Продолжительность АГ, годы	22±10,1	25,3±10,2	0,298
Продолжительность СД, годы	8,8±6,3	8,6±5,9	0,913
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,8±5	33±6,3	0,107
ИБС	14 (61)	14(64)	0,848
ОНМК	8 (35)	4(18)	0,179
ГЛЖ	22(95)	20(91)	0,607
Каротидный атеросклероз	21(91)	22(100)	0,489
Абдоминальное ожирение	20(87)	16(76)	0,448
Офисное САД, мм рт. ст.	170,9±21,9	168,9±16,6	0,734
Офисное ДАД, мм рт. ст.	92,6±16,5	84,1±13,9	0,076
Гликемия натощак, ммоль/л	8,3±2,3	8,3±2	0,987
HbA1c, %	7±1,3	6,9±0,7	0,737
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	75,4±19,8	69,2±18,8	0,289

## Продолжение таблицы 5.5.2

Показатели	Группа А n=23	Группа Б n=22	p
<b>Антигипертензивная терапия</b>			
Количество антигипертензивных препаратов	4,2±1	4,3±0,9	0,841
Бета-блокаторы	20(86)	16 (72)	0,207
ИАПФ/сартаны	23(100)	21(95)	0,489
Диуретики	23 (100)	22(100)	1
Антагонисты кальция	17(73)	17(77)	0,534
Верошпирон	9 (39)	8 (36)	0,848
Другие:	6(26)	10(45)	0,175
• Агонисты имидазолиновых рецепторов	4(17)	7(32)	0,219
• α-Адреноблокаторы	1(4)	3(14)	0,286
<b>Сахароснижающая терапия</b>			
Инсулинотерапия+ПСС	6 (26)	6 (27)	0,928
Диетотерапия	2 (9)	2 (9)	0,679
Монотерапия метформином	9 (39)	5 (23)	0,194
Комбинированная терапия ПСС	6 (26)	9 (41)	0,292
Примечания: ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; САД/ДАПД – систолическое/диастолическое артериальное давление; HbA1c – гликозилированный гемоглобин; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; n – количество; ПСС – пероральные сахароснижающие средства; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Красным цветом выделены статистически значимые отличия.			

Поскольку разные классы препаратов могут по-разному влиять на регресс ГЛЖ, мы также сравнили исходную антигипертензивную и сахароснижающую терапию в обеих группах. По результатам такого сравнения различий в обеих группах выявлено не было (см. таблицу 5.5.2).

Для того чтобы определить, зависело ли изменение ММ ЛЖ от методики ренальной денервации, мы сравнили частоту дистальной и стандартной методик в группах с регрессом ГЛЖ и без такового. Оказалось, что частота выполнения дистальной и стандартной методик ренальной денервации в обеих группах была сопоставимой (4 из 9 (44%) в группе А и 8 из 16 (50%) в группе Б).

Показатели исходного структурно-функционального состояния сердца и центральной гемодинамики в группах А и Б представлены в таблице 5.5.3. Из этой таблицы следует, что у больных с регрессом ГЛЖ, в отличие от пациентов без такового, исходно имели место более выраженная ГЛЖ (в виде более высоких показателей толщины стенок ЛЖ), и, соответственно, более высокие значения диастолического миокардиального стресса.

Таблица 5.5.3 – Исходные параметры эхокардиографии больных с положительной динамикой массы миокарда левого желудочка (группа А) и без таковой (группа Б) (M±SD)

Показатели	Группа А n=23	Группа Б n=22	р
ЛП, мм	43,1±4,6	45,1±4,5	0,149
Восходящая аорта, мм	35,1±7	33,9±3,4	0,470
КСР, мм	48,6±5,3	47,8±3,9	0,572
КДР, мм	30,5±4,2	30,4±3,4	0,922
ФВ, %	67,5±5,1	66,7±5,8	0,596
МЖП, мм	15,2±3	13,5±1,7	<b>0,029</b>
ЗС ЛЖ, мм	14±2,7	12,4±1,1	<b>0,014</b>
ММ ЛЖ, г	305,4±92	241,6±38,1	<b>0,005</b>
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	148,4±40,8	124±15,6	<b>0,013</b>
ОТС	0,61±0,14	0,55±0,09	0,094
ЧСС, уд/мин	60,8±10,7	62,9±7,8	0,507
КДО, мл	109,7±36,6	105,5±21,9	0,658
КСО, мл	35,1±16,9	35,9±10,3	0,856
УО, мл	73,4±22,4	69,6±13,1	0,512
МОК, л/мин	4,4±1	4,3±0,7	0,669
СИ, мл/м <sup>2</sup>	2,2±0,4	2,2±0,3	0,763
КДИ, мл/м <sup>2</sup>	54,6±17,1	54,1±10	0,914
КСИ, мл/м <sup>2</sup>	17,9±7,2	18,3±4,7	0,843
ДМС, дин/см <sup>2</sup>	205,1±58	158,6±36,7	<b>0,003</b>
ВМН	181,1±45,2	187±30,1	0,613
ОПСС, дин×с/см <sup>-5</sup>	2320,3±676,8	2178,5±439,6	0,449
УПСС, у.е.	59,1±18,2	53,2±12,2	0,260
Примечание: сокращения такие же, как в таблице 5.5.1. Красным цветом выделены статистически значимые отличия.			

Согласно межгрупповому сравнению изменений показателей ЭхоКГ регресс ММ ЛЖ в группе А через год после вмешательства достигался за счет большей степени уменьшения толщины стенок и тенденции к более выраженному снижению конечного диастолического размера (Таблица 5.5.4).

Таблица 5.5.4 – Изменение показателей эхокардиографии больных с положительной динамикой массы миокарда левого желудочка (группа А) и без таковой (группа Б) (M±SD)

Показатели	Группа А n=23	Группа Б n=22	р
Δ ЛП, мм	-0,6±2,3	-1,1±2,6	0,495
Δ Восходящая аорта, мм	-1±5,6	-0,5±2,5	0,753
Δ КСР	1,2±3,9	-0,4±3,4	0,187
Δ КДР	1,6±4,1	-0,4±2,2	0,063
Δ ФВ	-0,8±5,8	0,4±5,2	0,491
Δ МЖП	1±1,8	-0,2±1,3	0,022
Δ ЗС ЛЖ	0,7±1,7	-0,5±1	0,009
Δ ОТС	-1,4±0,2	-1,6±0,9	0,428
Δ ЧСС, уд/мин	-1,1±10,3	0,8±17,9	0,754
Δ КДО, мл	11,1±30,3	5,9±11,2	0,525
Δ КСО, мл	3,8±16,8	1,2±6,6	0,566
Δ УО, мл	6,8±17	4,7±8,5	0,660
Δ МОК, л/мин	0,2±0,7	0,4±1,1	0,636
Δ СИ, мл/м <sup>2</sup>	0,1±0,4	0,2±0,6	0,731
Δ КДИ, мл/м <sup>2</sup>	5,3±14,4	3,4±5,9	0,624
Δ КСИ, мл/м <sup>2</sup>	2±6,6	0,8±3,2	0,508
Δ ДМС	43,1±36,3	5,1±27,7	0,001
Δ ВМН	30,4±49,3	26,2±26,3	0,746
Δ ОПСС, дин×с/см <sup>-5</sup>	487,2±717,9	44,6±631	0,124
Δ УПСС, у.е.	12,3±17,4	1,2±15,7	0,118
Δ АД среднее, мм рт. ст.	18,8±19,9	12,3±12,2	0,236
Примечания: сокращения такие же, как в таблице 5.5.1. Красным цветом выделены статистически значимые отличия.			

Закономерно, что у больных группы А снижение диастолического миокардиального стресса было более выраженным, чем в группе Б. Вместе с тем, снижение ОПСС и УПСС, отражающих ослабление постнагрузки, а

также уменьшение объемов камер сердца, связанное со снижением преднагрузки, в обеих группах не имело значимых отличий.

Согласно сравнению исходных показателей СМАД, представленному в таблице 5.5.5, существенных межгрупповых различий выявлено не было, следовательно, степень исходной постнагрузки в обеих группах была примерно одинаковой. Значимое снижение офисного АД и ряда показателей СМАД после ренальной денервации отмечалось в обеих группах. Но тем не менее, выраженность антигипертензивного эффекта всё же имела некоторые различия. Так, значимое снижение офисного АД, диастолического среднесуточного АД, «нагрузки» повышенным систолическим АД (САД) в течение дня и ночи имело место в обеих группах. Однако оказалось, что существенное уменьшение среднесуточного и среднедневного САД, а также ПАД, средненочного САД и вариабельности среднесуточной и среднедневной САД происходило только в группе А. Закономерно, что через год в группе А ПАД-24 среднесуточная и среднедневная вариабельность САД были существенно ниже, чем в группе Б. При этом показатели вариабельности САД в группе с положительными изменениями ММ ЛЖ приближались к нормальным значениям.

Интересной находкой нашего исследования также было межгрупповое различие изменения ЧСС в виде ее снижения в группе Б и отсутствия изменений в группе А.

Таблица 5.5.5 – Показатели суточного мониторинга артериального давления исходно и через год после вмешательства у больных с положительной динамикой массы миокарда левого желудочка (группа А) и без таковой (группа Б) (M±SD)

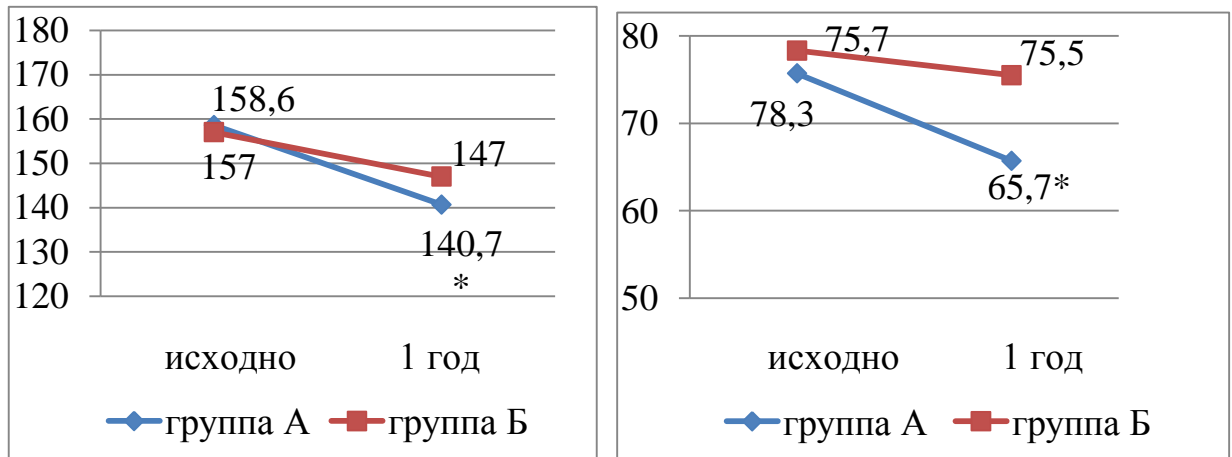
Показатель	Группа А (n=23)			Группа Б (n=22)			P <sub>А-Б исх.</sub>	P <sub>А-Б 12 мес.</sub>
	Исходно	12 мес.	P	Исходно	12 мес.	P		
Офисное САД, мм рт. ст.	171,3±21,5	139,3±18	0,001	168,9±16,2	146,3±18,3	0,001	0,679	0,224
Офисное ДАД, мм рт. ст.	93,3±16,5	77,5±12,8	0,001	84,9±13,9	75,4±13,8	0,031	0,070	0,596
Офисная ЧСС, уд/мин	70,8±9,5	70,1±12,8	0,841	66,1±9,1	63,7±8,2	0,378	0,103	0,060
САД-24, мм рт. ст.	158,6±17,4	140,7±14	0,001	157±15,6	147,1±16,3	0,051	0,909	0,151
ДАД-24, мм рт. ст.	82,9±13,5	74,8±10,1	0,029	78,7±11,3	71,7±9,3	0,032	0,181	0,321
ПАД, мм рт. ст.	75,7±16	65,7±13,5	0,031	78,3±14	75,5±13,8	0,517	0,574	0,022
ЧСС-24, уд/мин	65,3±11,9	66±10,1	0,836	65,7±8,8	59,4±7,1	0,014	0,872	0,033
Нагрузка САД-24,%	86,8±13,2	62,4±29,2	0,002	86,5±13,3	71,1±23,8	0,013	0,981	0,246
Нагрузка ДАД-24,%	43,7±32,9	19,5±20,9	0,008	30,4±29,8	14,9±22,1	0,065	0,072	0,522
САД-день, мм рт. ст.	162,2±18,3	143,1±13,9	0,001	161,2±17,3	151,4±18,6	0,081	0,938	0,077
ДАД-день, мм рт. ст.	86,1±14,1	77,6±10,3	0,028	83,3±13,8	75,3±10,8	0,042	0,393	0,552
ПАД-день, мм рт. ст.	76,1±16,2	65,5±13,9	0,026	77,5±12,5	75,1±14,8	0,574	0,743	0,029
ЧСС-день, уд/мин	67,7±13,4	67,9±10,8	0,956	67,8±9	61±7,4	0,011	0,990	0,041
Нагрузка САД-день, %	83,7±16,8	57,8±33,2	0,003	81,5±18,8	63,5±27,3	0,016	0,774	0,480
Нагрузка ДАД-день, %	43,5±35,1	17,8±21,1	0,007	29,4±31	16±25	0,126	0,092	0,835
САД-ночь, мм рт. ст.	150,7±18,4	136,2±17	0,010	150,4±15,9	139,3±17,3	0,034	0,905	0,619
ДАД-ночь, мм рт. ст.	73,9±12	69,4±10,6	0,198	73,2±11,5	65±8,3	0,012	0,449	0,108
ПАД-ночь, мм рт. ст.	75,5±16,5	69,3±16	0,210	77,5±15,4	74,4±15,2	0,509	0,684	0,306
ЧСС ночь, уд/мин	60,5±9,4	61,4±10,7	0,781	62,8±10,4	56,3±7,3	0,023	0,444	0,079
Нагрузка САД-ночь, %	94,8±12,5	65,6±32,3	0,001	93,9±11	77,2±26,9	0,011	0,148	0,239

Продолжение таблицы 5.5.5

Показатель	Группа А (n=23)			Группа Б (n=22)			P <sub>А-Б исх.</sub>	P <sub>А-Б 12 мес.</sub>
	Исходно	12 мес.	P	Исходно	12 мес.	P		
Нагрузка ДАД-ночь, %	39±33,3	24,7±28,6	0,140	28,1±28,9	14,3±21,3	0,084	0,174	0,162
SD <sub>САД</sub> 24, мм рт. ст.	18,3±5,9	14,8±3	0,020	17,5±4,7	17,9±4,1	0,790	0,997	0,002
SD <sub>ДАД</sub> 24, мм рт. ст.	12±3,4	10,1±2,4	0,041	12,3±3,2	10,3±3,3	0,047	0,644	0,577
SD <sub>САД</sub> день, мм рт. ст.	18±5,8	14,2±3,3	0,013	17,2±4,2	17,1±3,5	0,944	0,918	0,001
SD <sub>ДАД</sub> день, мм рт. ст.	12±3,7	9,3±3,4	0,017	10,8±3,3	9,6±2,3	0,157	0,354	0,577
SD <sub>САД</sub> ночь, мм рт. ст.	14±4,1	13,1±4,1	0,462	14,3±4,6	13,8±3,6	0,661	0,779	0,664
SD <sub>ДАД</sub> ночь, мм рт. ст.	10,5±3,2	8,8±2,7	0,063	9,6±2,4	8,6±2,9	0,223	0,171	0,806
SD <sub>ЧСС</sub> 24, уд/мин	6,8±2,7	6,6±2	0,727	6,9±3,4	5,9±3,1	0,336	0,842	0,635
SD <sub>ЧСС</sub> день, уд/мин	6,4±2,5	6,1±2,2	0,636	7,2±3,4	5,8±3,2	0,170	0,492	0,922
SD <sub>ЧСС</sub> ночь, уд/мин	4,9±2	3,9±1,4	0,053	4,2±2,1	3,6±1,5	0,306	0,351	0,706
СИ САД, %	6,9±7,6	4,6±6,9	0,299	6,7±8,4	7,6±8	0,711	0,842	0,198

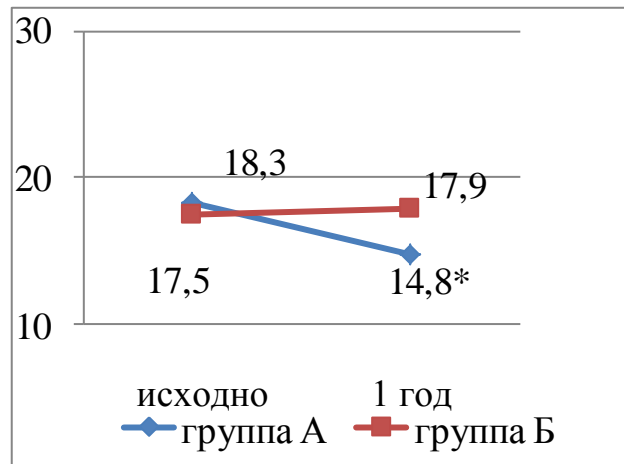
Примечания: САД/ДАД – систолическое/диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений, уд/мин – ударов в минуту; 24 – среднесуточные показатели; SD – стандартное отклонение (вариабельность); P<sub>А-Б исх.</sub> – межгрупповое сравнение исходных показателей; P<sub>А-Б 1 год</sub> – межгрупповое сравнение показателей. Красным цветом выделены статистически значимые изменения.

Различие изменений среднесуточного систолического и пульсового АД, а также вариабельности АД наглядно проиллюстрировано на рисунке 5.5.3.



А. Изменение САД-24, мм рт. ст.

Б. Изменение ПАД-24, мм рт. ст.



С. Изменение вариабельности САД-24, мм рт. ст.

Примечания: САД-24 и ПАД-24 – среднесуточное систолическое и пульсовое АД; \* –  $p < 0,05$  для сравнения с исходными значениями.

Рисунок 5.5.3 – Изменение показателей среднесуточного систолического (А) и пульсового АД (Б), а также вариабельности АД (С) в группах с положительной динамикой ММ ЛЖ (группа А) и без таковой (группа Б)

Поскольку среднее гемодинамическое АД напрямую определяет удельное периферическое сосудистое сопротивление, было вполне закономерным то, что в группе А (с регрессом ГЛЖ) УПСС через год после ренальной денервации значительно снижалось, тогда как в группе Б этот показатель не демонстрировал существенных изменений (от  $59,1 \pm 18,2$  до  $46,2 \pm 8,1$  у.е.,  $p = 0,038$  для группы А; от  $53,2 \pm 12,2$  до  $51,5 \pm 13,2$  у.е.,  $p = 0,689$

для группы Б). Вместе с тем, существенных межгрупповых различий УПСС через год выявлено не было.

При сравнении изменений ИММ ЛЖ в зависимости от антигипертензивного ответа на ренальную денервацию степень изменения этого показателя у респондеров и нереспондеров оказалась сопоставимой ( $9,9 \pm 33,6$  и  $14,1 \pm 65,3$ , соответственно,  $p=0,794$ ). При этом доля респондеров и частота достижения целевого уровня АД в группе А и Б были аналогичными (18 (78%) и 15 (68%),  $p=0,334$  для доли респондеров;  $n=12$  (52%) и  $n=8$  (36%) для целевого АД,  $p=0,286$ , соответственно).

Таким образом, несмотря на снижение гемодинамической нагрузки, у половины пациентов регресс ГЛЖ после ренальной денервации был весьма умеренным, или даже происходило дальнейшее увеличение ММ ЛЖ. Это свидетельствовало о вовлечении в данный процесс дополнительных факторов, способствующих реализации кардиопротективных эффектов ренальной денервации либо лимитирующих ее.

Согласно корреляционному анализу степень снижения ММ ЛЖ не зависела от выраженности антигипертензивного эффекта, однако имела прямую взаимосвязь с уменьшением содержания альдостерона сыворотки крови и уровня ФНО- $\alpha$ , а также обратную зависимость с увеличением объема суточной мочи и натрийуреза (Таблица 5.5.6), тогда как связи регресса ГЛЖ с показателями углеводного обмена выявлено не было.

Таблица 5.5.6 – Связь динамики ИММ ЛЖ с изменением инструментально-лабораторных показателей

Изменение альдостерона крови, пг/мл	$r=0,47$ , $p=0,03$
Изменение ФНО- $\alpha$ , пг/мл	$r=0,43$ , $p=0,01$
Изменение объема суточной мочи, мл	$r=-0,44$ , $p=0,03$
Изменение натрийуреза, ммоль/сут	$r=-0,42$ , $p=0,04$

С учетом обнаруженных корреляционных связей было вполне закономерным, что больные с положительной динамикой ГЛЖ имели более выраженное снижение содержания в крови альдостерона и фактора некроза

опухоли альфа и более высокий прирост суточного диуреза и натрийуреза (Таблица 5.5.7).

Таблица 5.5.7 – Изменения лабораторных показателей у больных с положительной динамикой массы миокарда левого желудочка через год после вмешательства (группа А) и без таковой (группа Б) ( $M \pm SD$ )

Показатели	Группа А n=23	Группа Б n=22	р
Δ альдостерона крови, пг/мл	-51,2±66,7	2,2±46,4	0,025
Δ ФНО-α, пг/мл	-1,1±0,8	-0,2±1	0,007
Δ объема суточной мочи, мл	536,4±521,1	47,1±337,9	0,006
Δ суточного натрийуреза, мл	90,2±46,8	-1±63,2	0,003
Примечания: Δ – изменение; ФНО – фактор некроза опухоли.			

Таким образом, по результатам представленного этапа работы нами получены новые данные об особенностях влияния ренальной денервации на структурно-функциональное состояние сердца у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа. Так, нами впервые было установлено, что улучшение центральной гемодинамики в виде уменьшения внутримиекардиального напряжения, диастолического миекардиального стресса, общего периферического и удельного сосудистого сопротивления у данной категории больных происходило достаточно быстро (через 6 месяцев после вмешательства). При этом значимое увеличение ФВ ЛЖ отмечалось не ранее чем через 2 года на фоне стабильного антигипертензивного эффекта.

Впервые показано, что регресс ГЛЖ через год после вмешательства более полно реализовывался среди больных моложе 60 лет, с исходно более высокими показателями ГЛЖ, независимо от половой принадлежности, и имел место на фоне значимого снижения среднесуточного систолического и пульсового АД, а также уменьшения вариабельности систолического АД. Несмотря на это, уменьшение ММ ЛЖ после ренальной денервации не имело прямой связи со степенью снижения АД, однако было взаимосвязано с гуморальными проявлениями симпатолитического действия процедуры в виде нейрогормональных, натрийуретических и противовоспалительных эффектов.

## 5.6 Влияние ренальной денервации на МРТ-признаки повреждения сосудистой стенки

В данном фрагменте работы проанализированы изменения МРТ-характеристик стенки ПА (как модели артерий среднего калибра) у 19 пациентов с РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа (Таблица 5.6.1), имевших качественные МРТ-изображения. Анализируемые показатели включали ИУ (формула (23)) сосудистой стенки по данным магнитно-резонансной ангиографии (МРА) с контрастным усилением.

Таблица 5.6.1 – Клиническая характеристика пациентов (n=19)

Показатели	M±SD, n (%)
Возраст, годы	61,9±6,8
Мужчины	6 (32)
Доля пациентов с ИБС	13(69)
Доля пациентов ожирением	16(84)
Продолжительность АГ, годы	24,8/10,9
Продолжительность СД, годы	6,3±4,5
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,7±5,4
Офисное САД/ ДАД, мм рт. ст.	169,7±19,6/85,7±14,7
САД/ДАД-24, мм рт. ст.	159,5±18,9/82,2±13,7
Офисная ЧСС, уд/мин	66,4±12,2
Креатинин крови, мкмоль/л	86,3±23,3
Расчетная СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	71,8±18,1
Базальная гликемия, ммоль/л	8,1±2,3
НbA <sub>1c</sub> , %	6,6±1,4
Количество антигипертензивных препаратов	4,3± 0,9
Блокаторы РААС (ингибиторы АПФ/БРА)	19 (100%)
Диуретики	19 (100)
Бета-блокаторы	16 (84)
Антагонисты кальция	14 (74)
Верошпирон	6 (32)
Другие средства	8 (42)
Сахароснижающая терапия	19 (100)
Метформин	19 (100)
Глибенкламид	7 (37)

## Продолжение таблицы 5.6.1

Показатели	M+SD, n (%)
Инсулиноterapia	4 (21)
Примечание: ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений; рСКФ – скорость клубочковой фильтрации; ИБС – ишемическая болезнь сердца; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина.	

Через год данные МРТ ПА были доступны для 16 больных. Потери наблюдений составили 3 человека (один больной умер от внесердечных причин, один пациент отказался от участия в исследовании, у одного пациента качество МРТ-изображения было низким из-за сложности с задержкой дыхания во время исследования, что не позволяло провести корректную оценку).

Как видно из рисунка 5.6.1, по результатам МРА с контрастированием через год после вмешательства имело место значимое снижение ИУ во всех сегментах ПА.

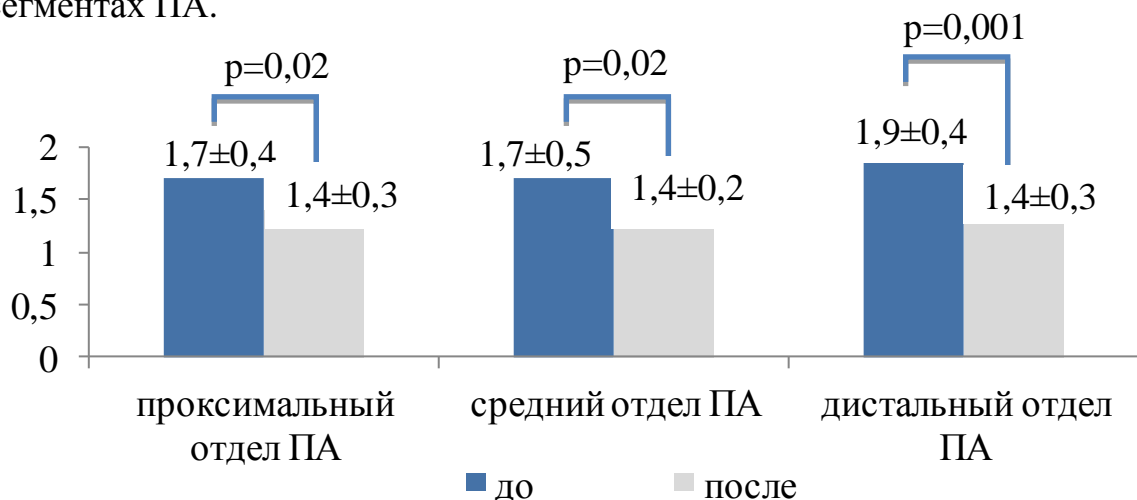


Рисунок 5.6.1 – Изменение индексов усиления (ИУ) стенки почечных артерий (ПА) по данным МРТ с контрастным усилением у больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа через год после ренальной денервации

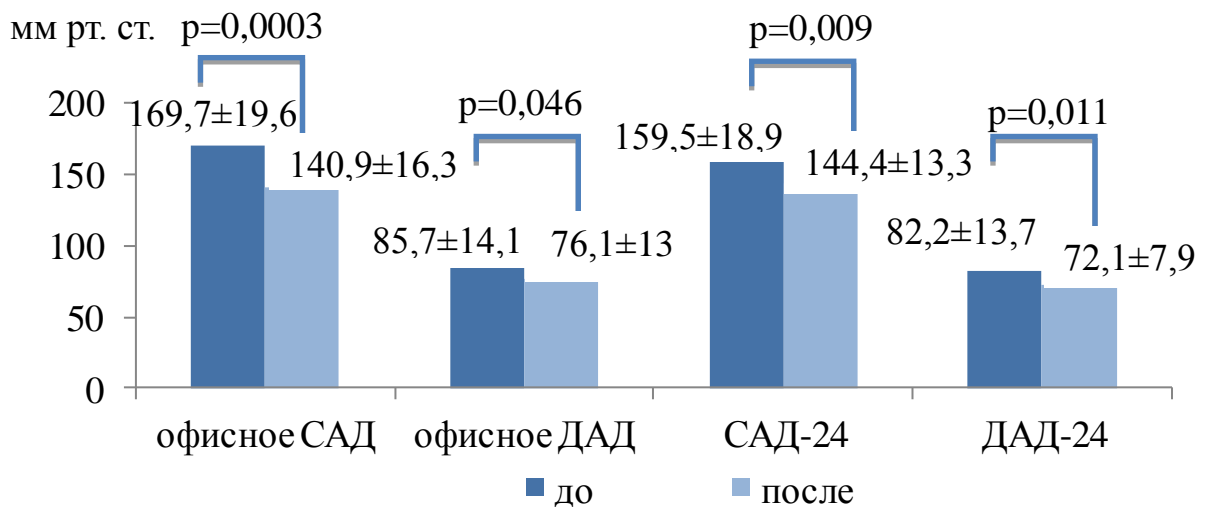
Для исключения влияния на ИУ стенки ПА физического воздействия радиочастотной энергией мы сравнили степень изменения ИУ при стандартной и дистальной методиках. Согласно проведенному сравнению значимых межгрупповых различий выявлено не было (Таблица 5.6.2).

Таблица 5.6.2 – Сравнение изменения индексов усиления в различных сегментах почечных артерий при стандартной и дистальной методике ренальной денервации (M±SD)

Показатели	Проксимальная методика (n=7)	Дистальная методика (n=9)	P
Ср. Δ ИУ ПА в проксимальном сегменте	0,31±0,47	0,24±0,42	0,77
Ср. Δ ИУ ПА в среднем сегменте	0,26±0,57	0,36±0,42	0,71
Ср. Δ ИУ ПА в дистальном сегменте	0,53±0,44	0,48±0,54	0,78

Примечание: Δ ИУ ПА – изменение индекса усиления почечной артерии.

Ренальная денервация сопровождалась выраженным антигипертензивным эффектом (Рисунок 5.6.2), который при использовании дистальной методики был существенно выше, чем при стандартном режиме ренальной денервации (для САД-24:  $-29,3 \pm 17,4$  мм рт. ст. и  $-6,1 \pm 14,4$  мм рт. ст., соответственно,  $p=0,02$ ).



Примечания: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, АД-24 – среднесуточное АД.

Рисунок 5.6.2 – Показатели АД по данным офисного измерения и амбулаторного мониторинга исходно и через 12 месяцев после ренальной денервации (M±SD)

Согласно анализу лабораторных данных было отмечено существенное снижение уровня провоспалительных маркеров: для ФНО-α от  $4,6 \pm 3,8$  до  $3,4 \pm 2,5$  пг/мл,  $p=0,03$ , для уровня СРБ от  $6,5 \pm 3,4$  до  $5,9 \pm 3,2$  мг/л,  $p=0,003$ .

Различий между двумя режимами денервации по степени изменения данных показателей не было ( $p=0,46$  для изменения уровня вчСРБ;  $p=0,34$  для ФНО- $\alpha$ ).

Поскольку изменение ИУ ПА в группе дистальной и стандартной ренальной денервации не имело существенных отличий, дальнейший поиск возможных корреляционных взаимосвязей снижения значений ИУ ПА с динамикой клинико-лабораторных и инструментальных показателей проводился в общей группе пациентов. Закономерно, что значимых взаимосвязей изменения ИУ со степенью снижения АД отмечено не было. Вместе с тем, уменьшение ИУ в среднем сегменте ПА имело взаимосвязь со снижением содержания в крови уровня провоспалительных маркеров ( $r=0,62$ ,  $p=0,03$  для СРБ;  $r=0,56$ ,  $p=0,04$  для ФНО- $\alpha$ ).

Послеоперационных осложнений вмешательства со стороны ПА, по данным визуальной оценки (стеноз, расслоение, перфорация или деформация стенки), не было. Структурно-функциональное состояние почек, почечных артерий и показатели кровотока в ПА значимо не изменились (Таблица 5.6.3).

Таблица 5.6.3 – Показатели структурно-функционального состояния почек, почечных артерий и почечного кровотока исходно и через год после ренальной денервации у больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа

Показатели	До (n=19)	После (n=16)	P
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	71,8±18,1	65,8±16,9	0,33
Суточная экскреция альбумина с мочой, мг/24ч	44±78	14±10	0,16
Vps в стволе ПА справа/слева, см/с	84,2±15,7/ 86,4±21,3	102,1±34,4/ 89,9±24,0	0,07/0,67
Vd в стволе ПА, см/с	22,4±5,6/ 22,2±7,0	27,3±13,5/ 22,6±10,2	0,18/0,88
RI в стволе ПА справа/слева	0,73±0,06/ 0,74±0,04	0,75±0,06/ 0,76±0,06	0,37/0,46
Vps сегментарных ПА справа/слева	46,8±12,3/ 45,4±10,3	49,0±10,1/ 45,9±11,6	0,56/0,9
Объем почки, млЗ справа/слева	180,9±39,2/ 192,2±46,6	175,8±38,9/ 183,9±43,8	0,67/0,56
Объем коркового вещества, млЗ справа/слева	68,8±22,3/ 74,1±27,5	60,5±20,9/ 63,7±22,1	0,27/0,24

Продолжение таблицы 5.6.3

Показатели	До (n=19)	После (n=16)	P
Объем мозгового вещества, мл <sup>3</sup> справа/слева	115,7±23,1/ 121,9±27,5	117,7±23,4/ 120,2±25,6	0,77/0,83
Диаметр левой ПА, мм	7,4±0,9	7,0±1,1	0,8
Диаметр правой ПА, мм	6,9±0,6	7,0±1,1	0,2
Примечания: pСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; Vps – пиковая систолическая скорость; Vd – конечная диастолическая скорость; ПА – почечная артерия; RI – резистивный индекс.			

Таким образом, в данном разделе работы впервые показано, что ренальная денервация у больных РАГ, ассоциированной с СД, сопровождается уменьшением выраженности МРТ-признаков повреждения сосудистой стенки почечных артерий, степень которого тесно связана с противовоспалительным эффектом вмешательства.

### **5.7 Изменение структурно-функционального состояния почек после ренальной денервации**

Поскольку почка является областью воздействия при ренальной денервации, оценка ее структурно-функционального изменения имеет наиважнейшее значение. Это касается наблюдений не только в краткосрочном, но и в отдаленном периоде после вмешательства.

По результатам проведенных лабораторных тестов через 2 года после ренальной денервации имела место тенденция к снижению СКФ (в среднем на 11,3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и увеличению цистатина С (в среднем на 237,6 нг/мл). Существенного изменения показателей динамической нефросцинтиграфии отмечено не было (Таблица 5.7.1).

Таблица 5.7.1 – Данные лабораторной и скintiграфической оценки функции почек больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, на разных сроках наблюдения (M±SD), Me[Q25; Q75]

Показатели	Исход (n=52)	6 мес. (n=49)	1 год (n=43)	2 года (n=23)
Лабораторные параметры				
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	73,8±20,9	77±21 p=0,433	69,2±20,9 p=0,276	62,5±19,1 p=0,064
Цистатин С крови, нг/мл	741±325,4	745,7±345,5 p=0,951	590±301,2 p=0,052	978,6±380 p=0,053
СЭА, мг/сут	21,8 [10,8;90]	16,6 [10,5;44,67] p=0,095	12 [6,2;21,79] p=0,68	11,6 [5,3;21,07] p=0,240
Показатели динамической нефросцинтиграфии				
T max слева, с	4,1±1,6	3,8±1,4 p=0,348	3,76±1,75 p=0,353	3,65±0,9 p=0,219
T max справа, с	4±1,5	3,8±1,6 p=0,390	3,72±2,05 p=0,412	3,6±0,9 p=0,212
T ½ слева, мин	26,1±19	25,2±11,3 p=0,803	27,93±20,97 p=0,664	25,23±16,3 p=0,861
T ½ справа, мин	26±15,5	26,3±16,2 p=0,933	36,99±33,25 p=0,045	25,73±15,6 p=0,950
Вклад в общее накопление, % слева/справа	49,7±5,9/ 50,4±5,8	48,8±7,3/ 51,2±7,3 p=0,526/ p=0,564	48,36±6,85/ 50,6±7,8 p=0,330/ p=0,890	49,17±6,5/ 50,83±6,5 p=0,744/ p=0,782
Примечания: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СЭА – суточная экскреция альбумина с мочой; T max – время максимального накопления; T ½ – время полувыведения.				

Анализ почечной гемодинамики по результатам доплерографического исследования значимых изменений в течение 2 лет наблюдения не выявил (Таблица 5.7.2).

Таблица 5.7.2 – Допплерографические параметры кровотока почечных артерий больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, на разных сроках наблюдения (M±SD)

Показатели	Исход (n=52)	6 мес. (n=49)	1 год (n=43)	2 года (n=22)
Vps. ствол ПА справа, см/с	90,1±25,5	101±35,6 p=0,079	99,9±31,8 p=0,097	101,6±26,9 p=0,103
Ved. ствол ПА справа, см/с	24,6±9,5	26,5±9,9 p=0,323	26,3±10,9 p=0,392	28,6±14,2 p=0,160
RI ствол ПА справа	0,73±0,07	0,73±0,08 p=1,000	0,73±0,07 p=0,573	0,73±0,08 p=0,967
Vps. сегм. ПА справа, см/с	46,7±10,6	49,8±13,1 p=0,195	49,7±8,7 p=0,141	49,7±9,2 p=0,258
Ved. сегм. ПА справа, см/с	14,7±4,5	15,5±4,2 p=0,364	15,3±3,5 p=0,468	15,7±4,1 p=0,390
RI сегм. ПА справа	0,68±0,09	0,68±0,09 p=0,812	0,69±0,07 p=0,352	0,68±0,08 p=0,744
Vps. ствол ПА слева, см/с	88,6±25,2	94,5±34 p=0,315	91,5±24,7 p=0,568	99,1±26,1 p=0,111
Ved. ствол ПА слева, см/с	23,5±9	25,1±7,5 p=0,343	23,9±9,4 p=0,833	25,8±8,8 p=0,321
RI ствол ПА слева	0,73±0,08	0,73±0,07 p=0,958	0,74±0,06 p=0,434	0,73±0,07 p=0,705
Vps. сегм. ПА слева, см/с	47,3±11,2	49,6±12,9 p=0,343	48,4±10,9 p=0,627	48,1±12,5 p=0,776
Ved. сегм. ПА слева, см/с	15±4,6	17,5±13,1 p=0,207	15,2±4,1 p=0,819	15,1±4,8 p=0,914
RI сегм. ПА слева	0,68±0,09	0,67±0,08 p=0,857	0,68±0,07 p=0,595	0,68±0,09 p=0,795
Примечания: Vps. – пиковая систолическая скорость кровотока; ПА – почечная артерия, сегм.ПА – сегментарные ПА; Ved. – конечная диастолическая скорость кровотока, RI – резистивный индекс.				

На рисунке 5.7.1. отражена индивидуальная динамика резистивных индексов в ПА на разных сроках после ренальной денервации, отражающая достаточную вариабельность этих изменений.

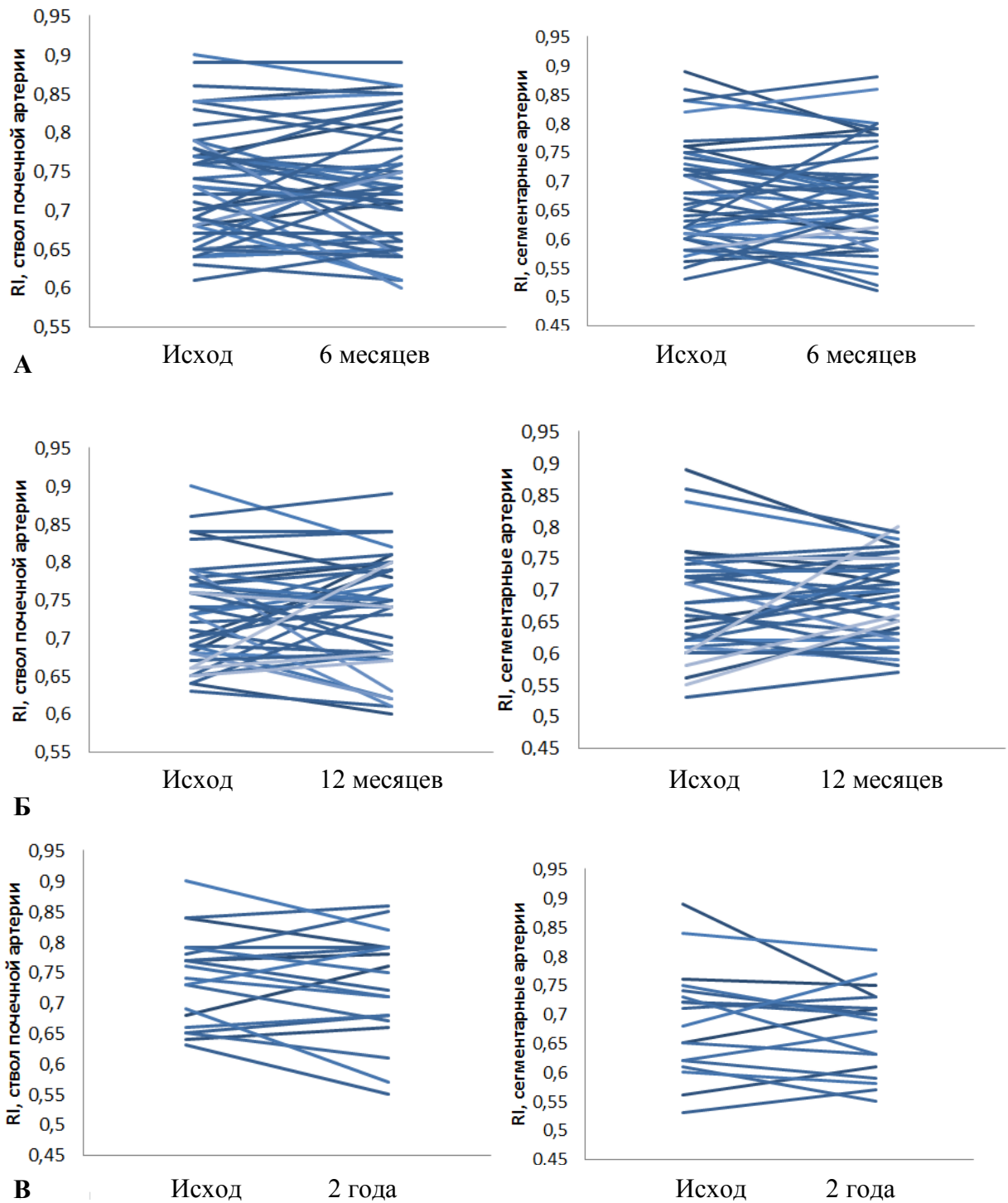


Рисунок 5.7.1 – Индивидуальные изменения резистивных индексов в почечных артериях у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, через 6 месяцев (А), 1 (Б) и 2 года (В) после ренальной денервации

По данным МРТ почек и ПА значимых структурных изменений в течение всего периода наблюдения выявлено не было (Таблица 5.7.3), несмотря на тенденцию к уменьшению толщины коркового слоя левой

почки. В связи с малым количеством данных линейных размеров почек через 2 года после ренальной денервации анализ их изменений не проводился.

Таблица 5.7.3 – Данные МРТ почек больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, исходно, через 12 и 24 месяца после радиочастотной денервации почечных артерий (M±SD)

Показатели	Исход (n=23)	6 мес. (n=21)	1 год (n=23)	2 года (n=13)
Длина правой почки, мм	106,3±11,9	102,6±12,2 p=0,445	102,9±11,7 p=0,496	-
Длина левой почки, мм	110,1±11	104,5±12,3 p=0,238	104,6±10,4 p=0,237	-
Ширина правой почки, мм	55,7±6,7	53,4±5,3 p=0,353	54,9±5,6 p=0,774	-
Ширина левой почки, мм	59,3±6,5	55,3±6,8 p=0,136	56,4±6,1 p=0,270	-
Толщина правой почки, мм	65,1±6,8	63,3±6,4 p=0,528	61,9±8,6 p=0,355	-
Толщина левой почки, мм	62,9±6,3	62,7±5,8 p=0,945	61±6,3 p=0,498	-
Кора правой почки, мм	10,7±1,9	10,1±1,8 p=0,510	9,6±1,9 p=0,235	-
Кора левой почки, мм	11,4±2,2	9,7±2 p=0,091	9,7±2 p=0,095	-
Медула правой почки, мм	14,8±1,7	15±1,3 p=0,756	15,8±1,2 p=0,172	-
Медула левой почки, мм	16,3±1,6	16±3,3 p=0,789	15,4±2,1 p=0,321	-
ЧЛС справа, мм	117,2±7,5	116,3±8,1 p=0,792	113,3±6,8 p=0,269	-
ЧЛС слева, мм	117,2±7,5	116,9±8,2 p=0,931	115,1±6,8 p=0,542	-
Диаметр правой ПА, мм	6,6±1,1	7,4±1,3 p=0,143	7±1,1 p=0,438	-
Диаметр левой ПА, мм <sup>3</sup>	7,4±1,1	7,5±1,3 p=0,820	8,1±1,2 p=0,158	-
V правой почки, мм <sup>3</sup>	180,9±39,3	173,5±42,1 p=0,568	176±38 p=0,683	179,62±51 p=0,939
V левой почки, мм <sup>3</sup>	192,2±46,6	180,8±45 p=0,430	184,2±42,8 p=0,562	196,23±45,8 p=0,809
V коры правой почки, мм <sup>3</sup>	65,2±21,7	63,8±20,9 p=0,836	57,8±20,2 p=0,254	57,7±18,9 p=0,317

Продолжение таблицы 5.7.3

Показатели	Исход (n=23)	6 мес. (n=21)	1 год (n=23)	2 года (n=13)
V коры левой почки, мм <sup>3</sup>	70,2±26	65,3±20,5 p=0,508	63,6±20,4 p=0,359	64,54±18,4 p=0,500
V мозг. вещ. прав. почки, мм <sup>3</sup>	115,7±23,1	109,5±24,9 p=0,412	118,3±23 p=0,717	122,46±35,5 p=0,511
V мозг. вещ. лев. почки, мм <sup>3</sup>	122±27,5	115,4±28 p=0,450	120,6±25 p=0,860	131,62±29,9 p=0,350
Vмозг./V коры справа	1,9±0,5	1,8±0,4 p=0,531	2,3±0,9 p=0,109	2,18±0,4 p=0,096
Vмозг./V коры слева	1,9±0,5	1,8±0,3 p=0,544	2,18±0,4 p=0,096	2,1±0,3 P=0,214
Примечания: ЧЛС – чашечно-лоханочная система; ПА – почечная артерия, V – объем; V мозг. в-ва – объем мозгового вещества.				

Анализ изменений фильтрационной функции почек через 2 года после вмешательства показал, что у 10 больных (44%) рСКФ увеличилась, у 4 (17%) она оставалась без изменений и у 9 больных (39%) рСКФ снизилась.

При сравнении исходных данных больных, в зависимости от изменения СКФ, представленном в таблице 5.7.4, было установлено, что у пациентов с ухудшением функции почек исходно имели место более высокие значения среднесуточного САД (в среднем более 170 мм рт. ст.), ПАД (в среднем более 80 мм рт. ст.) и нагрузки повышенным САД (в среднем более 90%). Существенных межгрупповых отличий по остальным показателям выявлено не было.

Выраженность антигипертензивного эффекта в двух группах не имела значимых отличий, за исключением большей степени снижения «нагрузки» повышенным среднесуточным и среднедневным САД у больных со снижением рСКФ (42±24,7 vs. 9,4±25,7%, соответственно, p=0,040 для «нагрузки» САД-24; 44,3±28,8 vs. 12,9±19,7%, p=0,049 для «нагрузки» САД-день).

Согласно корреляционному анализу изменение рСКФ через 2 года после ренальной денервации не имело прямой зависимости от выраженности антигипертензивного эффекта, однако было взаимосвязано с изменениями

максимальных скоростей в сегментарных артериях ( $r=0,78$ ,  $P=0,003$ ) и суточного индекса САД ( $r=0,55$ ,  $P=0,02$ ) и ДАД ( $r=0,51$ ,  $P=0,02$ ). Кроме того, снижение рСКФ имело тесную связь с уменьшением объема мозгового слоя почек по данным МРТ ( $r=0,87$ ,  $p=0,002$ ).

Таблица 5.7.4 – Сравнение клинических и лабораторно-инструментальных данных у больных со снижением и увеличением рСКФ через 2 года после ренальной денервации ( $M \pm SD$ ,  $n$  (%))

Показатели	Больные со снижением рСКФ (n=9)	Больные с увеличением рСКФ (n=10)	P
Возраст, годы	64,9±9,5	63,3±5,3	0,681
Мужчины, n (%)	2 (22)	5 (50)	0,22
Продолжительность АГ, годы	29,4±8	24,7±11,2	0,342
Продолжительность СД, годы	7±6,5	6,8±3,4	0,930
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	37,3±4,7	34±5,3	0,198
Офисное САД, мм рт. ст.	179±25,8	171,4±18,4	0,490
Офисное ДАД, мм рт. ст.	78,6±25,4	90,4±13,4	0,240
Офисная ЧСС, уд/мин	64,9±10,6	67,1±9	0,649
САД-24, мм рт. ст.	167,5±15	151±12,8	<b>0,028</b>
ДАД-24, мм рт. ст.	80±20,1	78,4±13,2	0,852
ПАД-24, мм рт. ст.	87,5±14,5	72,6±10,6	<b>0,028</b>
«Нагрузка» САД-24	95,1±5,1	79,4±15,2	<b>0,014</b>
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	67,1±16,9	62,1±19,3	0,579
Базальная гликемия, ммоль/л	7,9±1,5	8±1,9	0,910
HbA <sub>1c</sub> , %	6,7±0,7	7±1,3	0,563
Частота ГЛЖ	9 (100)	8 (80)	
Частота альбуминурии >A1	2 (22)	4 (25)	
Количество антигипертензивных препаратов	4,6±0,7	4,3±1	0,511

Примечания: ИМТ – индекс массы тела, ПАД – пульсовое АД; СКФ – скорость клубочковой фильтрации. Красным цветом выделены значимые различия.

Таким образом, по результатам данного раздела работы впервые проведена отдаленная комплексная оценка влияния ренальной денервации на структурно-функциональное состояние почек и почечный кровоток у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа. В целом полученные результаты подтверждают безопасность данной процедуры при РАГ в

сочетании с СД 2-го типа. Впервые показано, что улучшение внутривисочечной гемодинамики и циркадного профиля АД после ренальной денервации благоприятно влияет на функциональное состояние почек, однако исходно повышенный уровень систолического и пульсового АД лимитирует нефропротективные возможности вмешательства и ассоциируются с дальнейшим снижением функции почек.

### **5.8 Сравнение эффективности и безопасности стандартной и анатомически оптимизированной методик ренальной денервации у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа**

В двойное слепое рандомизированное исследование сравнения эффективности и безопасности стандартной и дистальной методик ренальной денервации (рег. номер NCT02667912) были включены 27 больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа. Два года наблюдения завершили 23 пациента (11 из группы дистальной ренальной денервации и 12 из группы стандартного вмешательства). Пациенты были инструктированы не менять режим антигипертензивной и сахароснижающей терапии на протяжении всего исследования. Блок-схема исследования представлена на рисунке 5.8.1.

Таблица 5.8.1 содержит основные характеристики исследуемых групп. Пациенты, рандомизированные для выполнения дистальной и стандартной методик ренальной денервации, были сопоставимы по возрасту, полу, исходной функции почек, за исключением незначимо более высоких показателей офисного и среднесуточного АД в группе дистальной денервации. Количество антигипертензивных препаратов в обеих группах не имело значимых отличий, однако в группе дистальной методики исходная частота приема бета-блокаторов оказалась в 2,2 раза выше, чем в группе стандартной ренальной денервации при аналогичной ЧСС. Статины принимали все больные обеих групп.

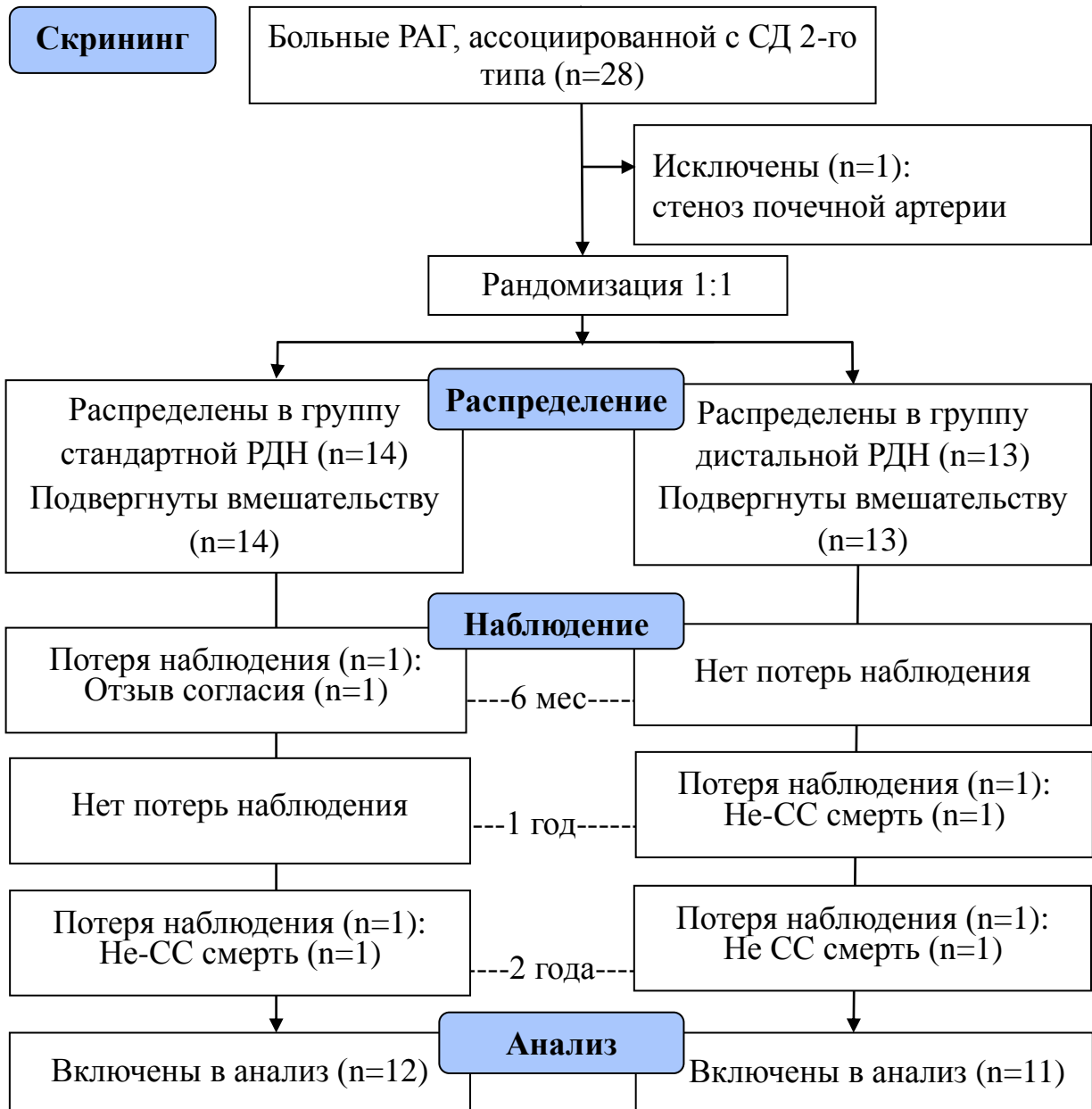


Рисунок 5.8.1 – Блок-схема исследования

Таблица 5.8.1 – Исходная клиническая характеристика сравниваемых групп (M±SD, n (%))

Параметры	Стандартный режим (n=14)	Дистальный режим (n=13)	p
Возраст, годы	63,1±6,5	60,0±8,1	0,27
Мужской пол	5(36)	3 (23)	0,47
ИБС	8(57)	7(53)	0,86
Офисное АД, мм рт. ст.	165/82±16/15	180/92±26,5/18,3	0,07/0,1
АД-24, мм рт. ст.	155/78±11,4/14,5	167/86±23,6/14,6	0,05/0,2
Офисная ЧСС, уд/мин	67,1±10,4	66,3±12,3	0,86

Продолжение таблицы 5.8.1

Параметры	Стандартный режим (n=14)	Дистальный режим (n=13)	p
рСКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	66,6±13,6	78,1±24,2	0,14
ХБП 3 стадии	3(21)	4(31)	0,58
Альбуминурия, мг/24 ч	21,1±11,9	37,3±54,7	0,36
НbA1c, %	6,6±1,5	7,1±1,2	0,40
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,3±5,3	36,2±5,6	0,36
Количество антигипертензивных препаратов, n	4,4±0,9	4,5±1,0	0,70
• Бета-блокаторы	6(42)	12(92)	0,007
• Диуретики	14(100)	13(100)	
• ИАПФ/АРА	14(100)	13(100)	
• АК	12(85)	9(69)	0,3
• Антагонисты альдостерона	5(36)	7(53)	0,3
• Другие	6(43)	4(31)	0,4
Сахароснижающая терапия	14(100)	13(100)	
• Метформин, n (%)	4(29)	5(38)	0,5
• Комбинированная ПССС, n (%)	5(35)	3(23)	0,4
• ИТ+ПССС, n (%)	4(29)	4(31)	0,6
• Препараты СМ, n (%)	1(7)	1(8)	0,7
Примечания: M±SD – среднее и стандартное отклонение, n – число больных, ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений; НbA1c – гликозилированный гемоглобин; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПССС – пероральная сахароснижающая терапия; СМ – сульфонилмочевина. Красным цветом выделены статистически значимые отличия.			

Как видно из таблицы 5.8.2, через 2 года после вмешательства значимое снижение офисного АД имело место в обеих группах. Вместе с тем, уменьшение САД-24 наблюдалось только в группе дистальной ренальной денервации, и его степень составила 18,6 [95%ДИ -0,3; -38,8] мм рт. ст. В группе стандартной методики САД-24 незначимо снизилось на 9,1 [95%ДИ 5,3; -12,7] мм рт. ст.. Существенных изменений офисной ЧСС, среднесуточных показателей ДАД, ЧСС и нагрузки повышенным АД в обеих группах отмечено не было.

Таблица 5.8.2 – Показатели офисного и 24-часового измерения артериального давления и частоты сердечных сокращений исходно и через 2 года после ренальной денервации (M±SD)

Показатель	Стандартная методика			Дистальная методика		
	Исходно (n=14)	24 мес. (n=12)	P	Исходно (n=13)	24 мес. (n=11)	P
Офисное АД (САД/ДАД)	164,5±16/ 81,7±15,0	143,2±16,3/ 72,9±11,9	0,002/ 0,12	179,6±26,5/ 92,2±18,3	139,7±16,3/ 78,3±18,6	0,0002/ 0,08
Офисная ЧСС	67,1±10,4	66,6±10,4	0,94	66,3±12,3	66,5±9,0	0,98
АД-24 (САД/ДАД)	154,6±11,4/ 77,8±14,5	148,4±14,8/ 72,8±9,4	0,25/ 0,27	166,9±23,6/ 85,8±14,6	148,3±18,3/ 75,4±14,0	0,045/ 0,09
ЧСС-24	65,3±13,0	64,5±13,2	0,89	65,5±10,6	61,5±7,7	0,31
Примечание: САД/ ДАД – систолическое/диастолическое АД (мм рт. ст.); ЧСС – частота сердечных сокращений, уд/мин; СИ – суточный индекс; P – сравнение с исходом. Красным цветом выделены значимые изменения.						

Среднее количество принимаемых препаратов в обеих группах на протяжении 2 лет наблюдения существенно не изменилось и составило  $4,6 \pm 0,9$  в группе дистальной ренальной денервации (для сравнения с исходом  $P=0,57$ ) и  $4,8 \pm 0,9$  в группе стандартной методики (для сравнения с исходом  $P=0,50$ ).

При дистальной ренальной денервации значимое снижение САД-24 отмечалось начиная с 6 месяцев наблюдения и имело стабильный характер, тогда как при стандартном режиме изменения САД-24 на протяжении всего исследования не достигали критериев статистической значимости (Рисунок 5.8.2). При этом степень снижения САД-24 в течение 1-го года наблюдения при дистальной методике была существенно выше, чем при стандартном режиме денервации, однако через 2 года значимых межгрупповых различий уже выявлено не было.

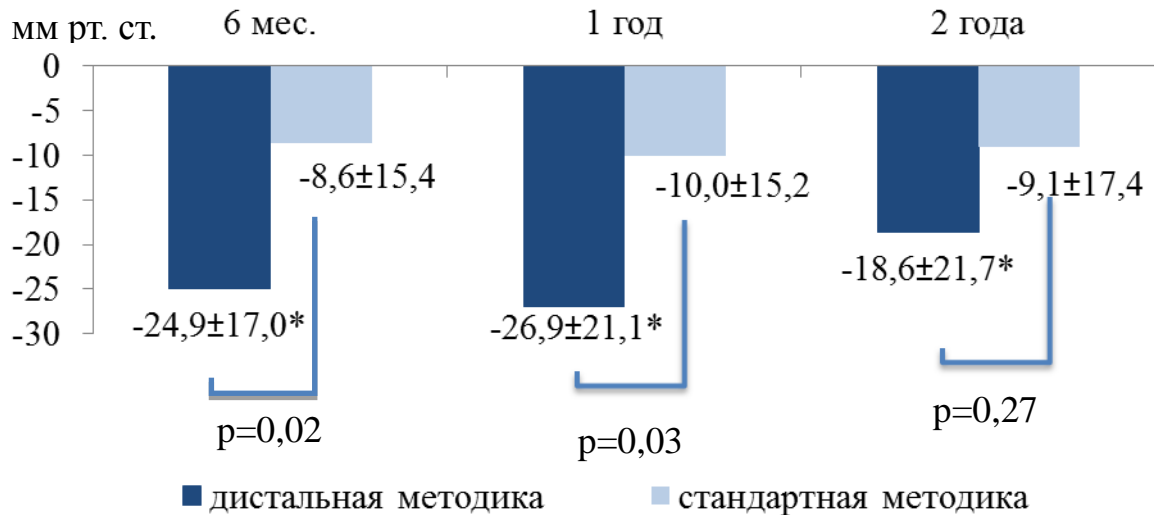
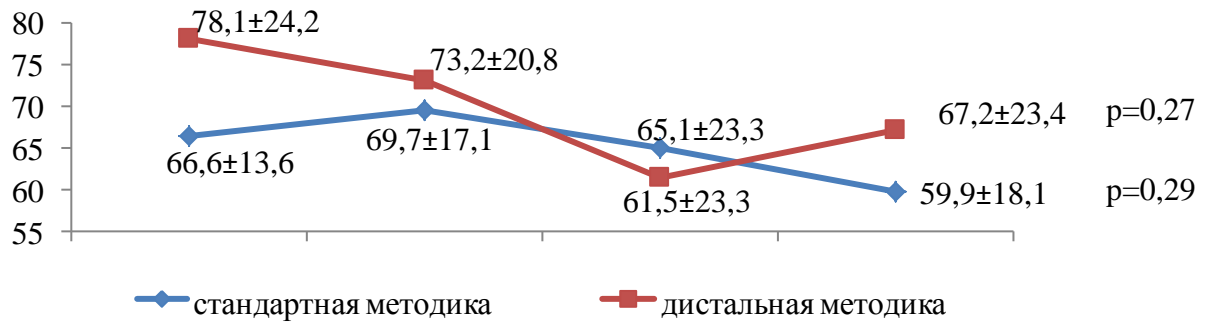


Рисунок 5.8.2 – Изменение уровня среднесуточного систолического артериального давления после ренальной денервации;  $M \pm SD$  – среднее и стандартное отклонение; \* $-p < 0,05$  для сравнения с исходом

Число респондеров при дистальной и стандартной методике было сопоставимым (7 (63%) и 7 (58%), соответственно). Целевые значения САД в группе дистальной ренальной денервации достигли 8 пациентов (72,7%), при стандартной методике – 5 больных (42%),  $p=0,21$ .

На рисунке 5.8.3 графически отображена динамика СКФ в обеих группах в течение 2 лет наблюдения. Согласно рисунку значимого снижения СКФ в обеих группах выявлено не было. Изменение СКФ в группе дистальной денервации через 2 года составило  $-11,3$  [95%ДИ 9,2;  $-31,2$ ] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p=0,27$ ), в группе стандартной РД  $-6,9$  [95%ДИ 6,2;  $-20,7$ ] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p=0,29$ . Изменения СКФ в обеих группах были сопоставимыми ( $p=0,48$ ). Корреляционных связей изменения СКФ со степенью снижения АД в обеих группах отмечено не было.



Примечание: p – сравнение с исходом

Рисунок 5.8.3 – Изменение pСКФ в течение двух лет наблюдения, мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>

При сравнении снижения СКФ «по протоколу» в группе стандартной и дистальной ренальной денервации эти изменения составили 5,3±15,1 и 8,6±13,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, соответственно, P=0,59.

Значимых изменений показателей почечного кровотока, числа больных с ХБП и альбуминурией более А1, размеров почек по данным МРТ в обеих группах отмечено не было (Таблица 5.8.3).

Таблица 5.8.3 – Показатели почечного кровотока и структурно-функционального состояния почек по данным МРТ исходно и через 2 года после ренальной денервации (M±SD)

Показатель	Стандартная РД			Дистальная РД		
	Исходно (n=14)	2 года (n=12)	P	Исходно (n=13)	2 года (n=11)	P
V <sub>ps</sub> в стволе ПА спр./сл., см/с	96,7±32,7/ 92,2±31,2	110,3±35,5/ 100,71±30,4	0,33/ 0,51	87,2±19,1/ 94,2±23,9	99,0±20,5/ 97,3±21,3	0,16 0,74
V <sub>ps</sub> сегм. ПА спр./сл.	49,2±12,0/ 49,6±8,8	52,2±9,2/ 51,4±14,7	0,51/ 0,73	43,3±10,0/ 45,1±9,6	46,9±8,8/ 44,5±8,8	0,39/ 0,87
RI в стволе ПА спр./сл.	0,74±0,07/ 0,74±0,07	0,75±0,09/ 0,75±0,07	0,73 0,82	0,73±0,08/ 0,72±0,08	0,40±0,07/ 0,72±0,07	0,51/ 0,97
RI в сегм. ПА спр./сл.	0,70±0,10/ 0,70±0,10	0,69±0,07 0,71±0,08	0,88/ 0,94	0,67±0,08/ 0,66±0,07	0,66±0,08/ 0,66±0,09	0,86/ 0,91
Объем почки, мл <sup>3</sup> , спр./сл.	170,8±23,7/ 172,6±39,0	177,6±45,7/ 193,1±35,1	0,70 0,25	189,1±48,4/ 202,3±47,7	184,3±70,2/ 203,3±70,9	0,88/ 0,87

## Продолжение таблицы 5.8.3

Показатель	Стандартная РД			Дистальная РД		
	Исходно (n=14)	2 года (n=12)	р	Исходно (n=13)	2 года (n=11)	р
Объем корк. в-ва, мл <sup>3</sup> спр./сл.	59,9±15,8/ 62,5±24,9	55,7±14,3 62,33±16,3	0,55 0,99	69,5±25,5/ 76,5±26,3	62,3±29,1 69,5±25,0	0,47/ 0,46
Объем мозг. в-ва, мл <sup>3</sup> справа/слева	110,6±14,5/ 110,1±21,8	122,36±34,7/ 130,7±21,8	0,35/ 0,06	119,9±28,2/ 131,7±28,7	122,3±42,9 133,8±48,2	0,90/ 0,92
Частота ХБП С3	3 (21)	6(43)	0,09	4 (31)	3 (33%)	0,56
Частота альбумин- урии >А1	4 (28)	3(27)	0,64	6(46)	2(22)	0,31

Примечания: спр./сл. – справа/слева; Vps – пиковая систолическая скорость; ПА – почечная артерия; RI – резистивный индекс; ХБП – хроническая болезнь почек; P – сравнение с исходом.

На рисунке 5.8.4 представлена индивидуальная динамика изменения рСКФ в двух группах через 2 года наблюдения, демонстрирующая, что в обеих группах изменения этого показателя были достаточно вариабельными.

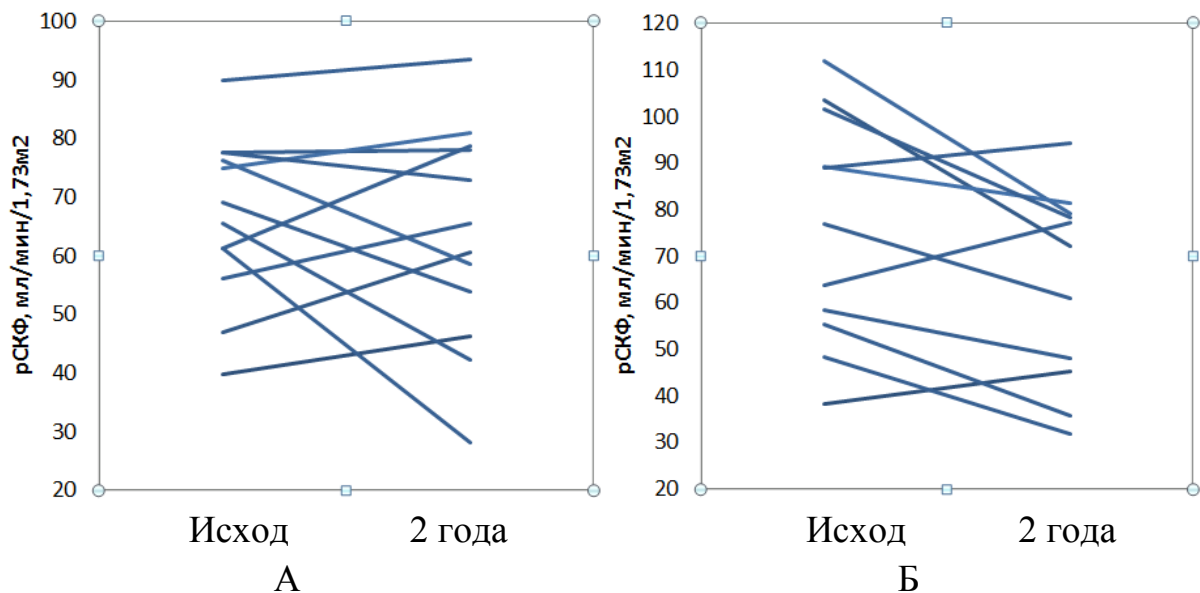


Рисунок 5.8.4 – Данные индивидуальной оценки изменения рСКФ больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, при стандартной (А) и дистальной (Б) методике ренальной денервации

Осложнений вмешательства в виде повреждений стенки ПА, развития острого контрастного возрождения почек в нашем исследовании отмечено не было ни в одной группе.

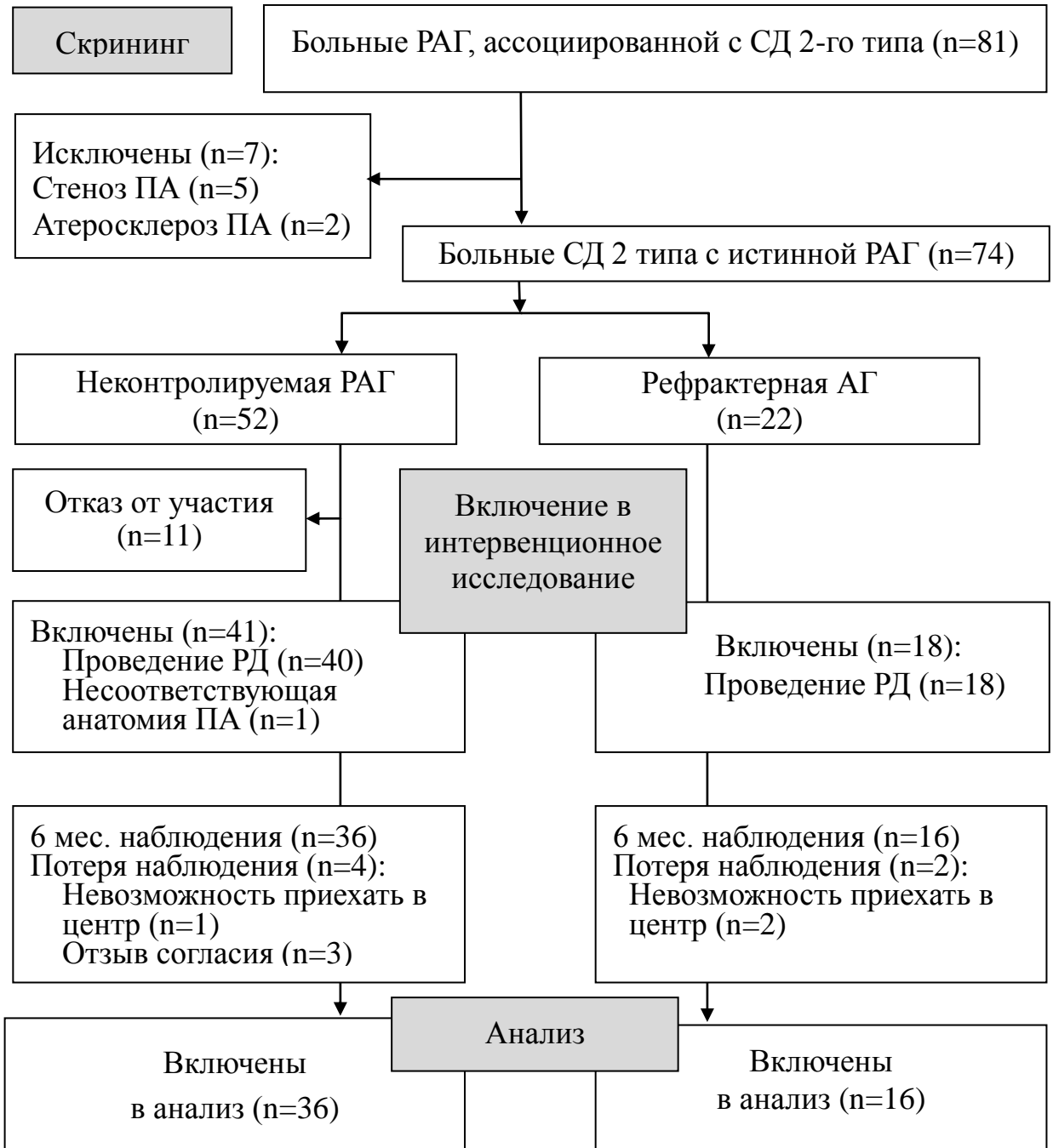
Таким образом, по результатам данного раздела работы впервые показано, что дистальная методика ренальной денервации у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, имеет сопоставимый со стандартной методикой профиль безопасности и позволяет замедлить прогрессирование почечной дисфункции в течение двух лет наблюдения.

### **5.9 Сравнение антигипертензивной эффективности ренальной денервации при рефрактерной и неконтролируемой резистентной АГ**

В данном этапе работы приняли участие 18 больных рефрактерной АГ и 40 больных неконтролируемой РАГ (согласно классификации Т. Dudenbostel и соавторов [168]), у которых сравнительная эффективность ренальной денервации была оценена через 6 месяцев после вмешательства. Блок-схема исследования представлена на рисунке 5.9.1.

В основу исследования была положена гипотеза о том, что если рефрактерная гипертензия в действительности имеет преимущественно нейрогенную этиологию, то симпатическая ренальная денервация у данной категории больных должна сопровождаться большей степенью снижения АД, чем при неконтролируемой РАГ.

Как следует из таблицы 5.9.1, исходно больные рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ были сопоставимы по основным клиническим данным, состоянию углеводного обмена и параметрам СМАД, за исключением более высоких значений вариабельности САД в ночное время в группе рефрактерной АГ. Закономерно, что больные рефрактерной АГ принимали большее количество антигипертензивных препаратов, что было обусловлено более частым приемом не только верошпирона ( $\chi^2=22,3$ ), но и бета-блокаторов ( $\chi^2=6,1$ ). Состав сахароснижающей терапии в обеих группах был сопоставимым, статины принимали все пациенты.



Примечания: n – число наблюдений; ПА – почечные артерии; РД – ренальная денервация.

Рисунок 5.9.1 – Блок-схема исследования

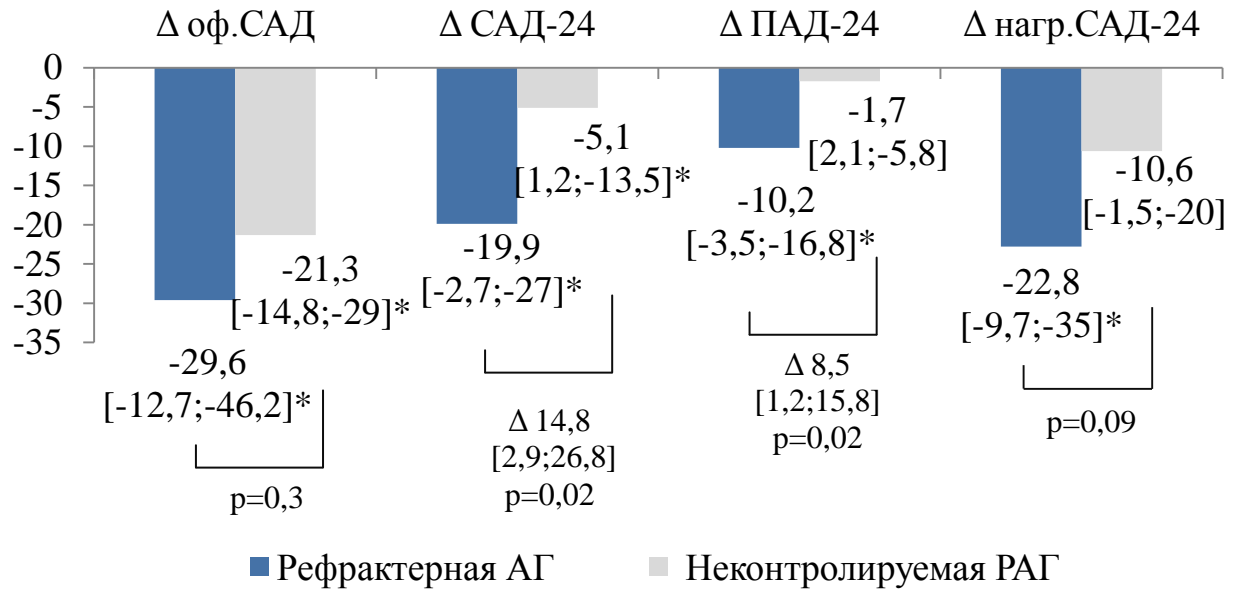
Таблица 5.9.1 – Клиническая характеристика пациентов (M±SD, n (%))

Показатели	Рефрактерная АГ (n=18)	Неконтролируемая РАГ (n=40)	P
<b>Клиническая характеристика</b>			
Возраст, годы	59,1±7,9	60,3±8,2	0,61
Женский пол	10 (55)	25 (63)	0,62
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,6±6,8	34,7±6,4	0,61
Продолжительность АГ, годы	19,3±10	24,3±9,9	0,08
Продолжительность СД, годы	8,1±5,1	8,9±6,4	0,62
ХБП С3	4 (22,2)	11 (27,5)	0,67
Альбуминурия > А1 (30–300 мг/сут)	7 (39)	18(45)	0,66
ГЛЖ	18(100)	36(90)	0,32
ММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	269,2±81,1	269,9±30,5	0,99
ИММ ЛЖ г/м <sup>2</sup>	134±24	133,3±35,8	0,94
ИБС	13 (72)	23 (58)	0,32
<b>Параметры АД</b>			
Офисное САД, мм рт. ст.	170,8±22,1	169,7±16,2	0,84
Офисное ДАД, мм рт. ст.	90±18,8	89,4±13,3	0,89
САД-24, мм рт. ст.	160±18,1	155,3±14,2	0,29
ДАД-24, мм рт. ст.	80,7±12,4	81,5±12,4	0,84
Офисная ЧСС, уд/мин	69,3±9,5	70,2±10,6	0,77
ЧСС-24, уд/мин	64,8±12,1	66,4±10,8	0,60
«Нагрузка» САД-24, %	89,2±13,5	84,4±13,6	0,25
«Нагрузка» ДАД-24, %	41±32,6	36,1±30,4	0,60
САД-день, мм рт. ст.	164,1±19,8	158,4±15,1	0,24
ДАД-день, мм рт. ст.	85,6±14,9	84,7±12,8	0,82
«Нагрузка» САД-день, %	83,3±21,3	79,5±18	0,48
«Нагрузка» ДАД-день, %	38,3±34,7	37±32,6	0,9
САД-ночь, мм рт. ст.	152,3±17,6	149,6±16,2	0,57
ДАД-ночь, мм рт. ст.	73,3±13,1	74,7±12,5	0,70
«Нагрузка» САД-ночь, %	94,3±10,8	94,6±11,1	0,92
«Нагрузка» ДАД-ночь, %	33,4±27,7	40±36,3	0,50
SD <sub>САД</sub> 24, мм рт. ст.	18,4±5	17,4±4,9	0,45
SD <sub>ДАД</sub> 24, мм рт. ст.	13,3±3,6	12±3,1	0,20
SD <sub>САД</sub> день, мм рт. ст.	17,7±4,6	17,4±4,7	0,79
SD <sub>ДАД</sub> день, мм рт. ст.	12,7±3,6	11,4±3,5	0,20
SD <sub>САД</sub> ночь, мм рт. ст.	15,7±3,5	13,2±4,4	0,04
SD <sub>ДАД</sub> ночь, мм рт. ст.	9,8±3,4	9,6±2,8	0,75
SD <sub>ЧСС</sub> 24, уд/мин	7,2±3,2	7±2,8	0,84
SD <sub>ЧСС</sub> день, уд/мин	7,3±3,4	6,7±2,7	0,49
SD <sub>ЧСС</sub> ночь, уд/мин	4,3±1,7	4,7±2,3	0,47
СИ САД, %	7,2±8,4	5,4±7,8	0,43

Продолжение таблицы 5.9.1

Показатели	Рефрактерная АГ (n=18)	Неконтролируемая РАГ (n=40)	P
<b>Лабораторные показатели</b>			
НbA <sub>1c</sub> , %	7,2±1,1	7,1±1,4	0,92
Базальная гликемия	8,4±2,2	8,5±2,6	0,96
<b>Сахароснижающая терапия</b>			
Инсулинотерапия+ПСС	8 (44)	11 (27,5)	0,39
Диетотерапия	2 (11)	5 (12,5)	0,88
Метформин	5(28)	12(30)	0,86
Комбинированная терапия ПСС	3(17)	12 (30)	0,48
<b>Антигипертензивная терапия</b>			
Количество антигипертензивных препаратов	5,5±0,5	3,9±0,8	<0,0001
Бета-блокаторы	18 (100)	29(73)	0,01
ИАПФ/сартаны	17 (94)	38 (95)	0,93
Диуретики	18 (100)	40 (100)	
Антагонисты кальция	17 (94)	29 (73)	0,08
Верошпирон	18 (100)	5 (13)	0,0000
Другие:	10 (56)	14(35)	0,14
Агонисты имидазолиновых рецепторов	6 (33%)	10 (25%)	0,51
α-Адреноблокаторы	5 (27%)	4(10%)	0,08
Примечания: АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХБП С3 – хроническая болезнь почек 3-й стадии; pСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММ ЛЖ – индекс ММЛЖ (на площадь поверхности тела); САД/ДАД – систолическое/диастолическое артериальное давление (АД); ЧСС – частота сердечных сокращений, уд/мин – ударов в минуту; 24 – среднесуточные показатели; SD – стандартное отклонение (вариабельность); НbA <sub>1c</sub> – гликозилированный гемоглобин. Красным цветом выделены значимые различия.			

Как видно из рисунка 5.9.2, через 6 месяцев после ренальной денервации в обеих группах отмечалось значимое снижение офисного и среднесуточного САД, а также нагрузки повышенным САД-24. Изменения офисного САД и нагрузки повышенным САД-24 в исследуемых группах были сопоставимыми, однако степень снижения САД-24 при рефрактерной АГ была почти в четыре раза выше, чем у пациентов с неконтролируемой РАГ.



Примечания: Δ – изменение; оф.САД – офисное САД, мм рт. ст.; САД-24 – среднесуточное САД, мм рт. ст.; ПАД-24 – среднесуточное пульсовое АД, мм рт. ст.; нагр.САД-24 – «нагрузка» повышенным САД-24; \* –  $p < 0,05$  для сравнения с исходом

Рисунок 5.9.2 – Изменения средних значений показателей офисного измерения и суточного мониторинга АД через 6 месяцев после ренальной денервации (M[95%ДИ])

Межгрупповые отличия изменений САД, представленные в таблице 5.9.2, имели место как в дневной, так и в ночной периоды. Кроме того, у больных рефрактерной АГ отмечалось значимое снижение ПАД и вариабельности САД ночью. Существенных изменений средних показателей ЧСС и суточных индексов ни в одной из групп выявлено не было.

Таблица 5.9.2 – Изменения параметров суточного мониторинга артериального давления через 6 месяцев после ренальной денервации (M±SD)

Показатели	Рефрактерная АГ	Неконтролируемая РАГ	Разность [95% ДИ]	P
<b>Параметры СМАД</b>				
ΔСАД-день, мм рт. ст.	20,8±21,1*	7,1±19,8*	13,5[0,38;27,8]	<b>0,03</b>
ΔДАД-день, мм рт. ст.	9,1±13,3	5,2±12,8	6,3 [-4,1;16,6]	0,37
ΔПАД-день, мм рт. ст.	10,0±10,2*	2,2±12,2	7,9[0,2;15,6]	<b>0,04</b>
ΔСАД-ночь, мм рт. ст.	19,4±17,3*	3,2±16	16,3 [5,17;27,4]	<b>0,005</b>
ΔДАД-ночь, мм рт. ст.	7,6±12,4	2,5±10,1	5,1 [-2,2;12,4]	0,16
ΔПАД-ночь, мм рт. ст.	9,2±13,5*	1,5±10,7	7,8[0,2;15,3]	<b>0,04</b>
ΔSD <sub>САД 24</sub> , мм рт. ст.	0,3±4,8	0,2±5,1	0,1[-3,3;3,5]	0,95
ΔSD <sub>САД</sub> день, мм рт. ст.	-3,4±3,7	0,3±5,3	-0,2[-3,6;3,2]	0,91
ΔSD <sub>САД</sub> ночь, мм рт. ст.	2,6±4,0	-0,3±5,6	3,7[0,4;7,0]	<b>0,03</b>
ΔЧСС-24ч, уд/мин	2,7±8,3	0,8±9,4	1,9[-4,3;8,2]	0,54
ΔЧСС день, уд/мин	2,8±8,9	0,4±10,7	2,4[-4,6;9,5]	0,48
ΔЧСС ночь, уд/мин	2,3±6,7	1,3±9	1[-4,8;6,7]	0,73
ΔСИ САД	0,8±12,9	1,5±9,1	-0,7[-7,2;5,9]	0,83
Примечания: Δ – изменение; САД/ДАД – систолическое/диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.); ЧСС – частота сердечных сокращений, ударов в минуту; 24 – среднесуточные показатели; SD – стандартное отклонение (вариабельность);* – p<0,05 по сравнению с исходом; P – межгрупповое сравнение. Красным цветом выделены значимые различия.				

Частота респондеров в обеих группах проиллюстрирована на рисунке 5.9.3, из которого видно, что через полгода после вмешательства большинство больных группы рефрактерной АГ были классифицированы как респондеры, тогда как в группе неконтролируемой РАГ количество респондеров было существенно меньше.

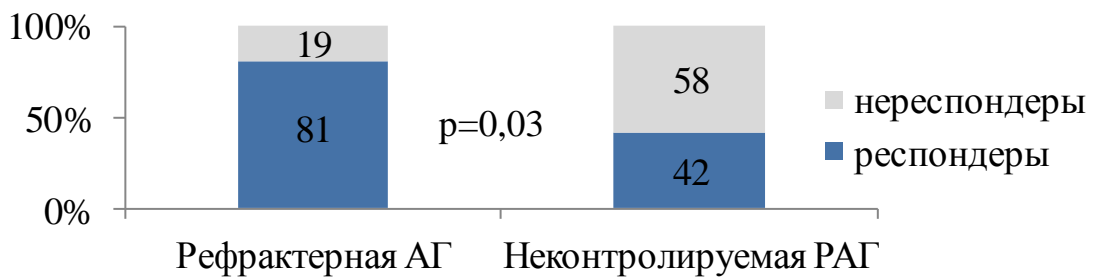
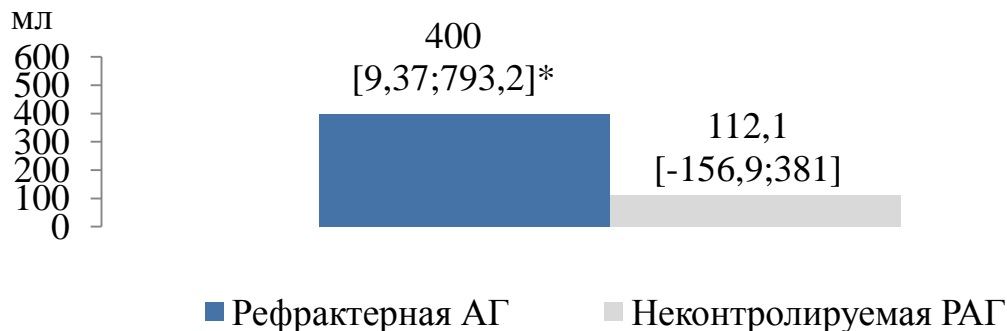


Рисунок 5.9.3 – Доля респондеров через 6 месяцев после ренальной денервации у больных СД с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ

Через полгода после вмешательства в группе рефрактерной АГ отмечалось значимое увеличение объема суточного диуреза ( $p=0,04$ ). Существенные изменения этого показателя в группе менее выраженной РАГ отсутствовали ( $p=0,4$ ) (Рисунок 5.9.4). Прямой взаимосвязи изменений объемов суточной мочи и САД-24 выявлено не было ( $p>0,05$ ).



Примечание: \* –  $p<0,05$ .

Рисунок 5.9.4 – Изменение объемов суточного диуреза через 6 месяцев после ренальной денервации у больных СД с рефрактерной и неконтролируемой РАГ (М [95%ДИ])

Уровни метанефринов, норметанефринов, альбумина, калия и натрия в суточной моче, а также показатели СКФ и содержания в крови ренина и альдостерона в обеих группах существенно не изменились (Таблица 5.9.3).

Таблица 5.9.3 – Показатели лабораторных тестов исходно и через 6 месяцев после ренальной денервации (M±SD, Me[Q25; Q75])

Показатели	Рефрактерная АГ		Неконтролируемая РАГ		P	
	до	после	до	после	P1	P2
СЭА, мг/24 ч	21,7[16,9; 110,5]	18,9 [9,7-45,9]	33,5 [9,8; 63,25]	15,8 [10,5-39,2]	0,50	0,2
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	78,1±22,7	78,4±19,6	71,9±20	67,8±17,9	0,97	0,43
Экскреция натрия, ммоль/сут	159±100	150,1±76,4	127,2±53,9	137,9±59,0	0,79	0,53
Экскреция калия, ммоль/сут	35,7±18,4	32,6±12,8	41,2±22,4	34,8±9,6	0,61	0,22
Экскреция метанефринов, мг/сут	125,8±67,8	183,2±103,1	128,9±72,7	131,4±100,4	0,12	0,92
Экскреция норметанефринов, мг/сут	297,8±254,7	363,5±240,9	201,2±119,1	246,5±140,6	0,50	0,21
Альдостерон сыворотки, пг/мл	202,9±51,6	214,2±98,3	220,8±92,4	228,3±99,8	0,75	0,79
АРП, пг/мл	16,3 [10,2-69,6]	36,8 [14,1-68]	44,8 [16,9-82,8]	54,9 [18,9-87,3]	1,0	0,17
Примечания: АГ – артериальная гипертензия; СЭА – суточная экскреция альбумина с мочой; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; АРП – активный ренин плазмы; P1 – сравнение с исходом в группе рефрактерной АГ; P2 – сравнение с исходом в группе неконтролируемой РАГ.						

Количество принимаемых антигипертензивных препаратов через 6 месяцев оставалось прежним и составило 5,0±0,7 у пациентов рефрактерной АГ и 3,9±0,9 при неконтролируемой РАГ.

Таким образом, нами впервые проанализирована антигипертензивная эффективность ренальной денервации у больных СД с рефрактерной и неконтролируемой РАГ. Согласно нашим данным больные СД с рефрактерной АГ могут быть лучшими кандидатами для процедуры ренальной денервации.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Артериальная гипертония – самое распространенное сердечно-сосудистое заболевание и причина преждевременной смерти [291]. Ее частота в российской популяции среди взрослого населения превышает 40% [7]. Несмотря на широкий спектр современных и доступных антигипертензивных средств, контроль АД остается чрезвычайно низким. Так, по данным наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2, целевое АД достигают лишь 47,9% больных АГ [7, 8]. К одной из наиболее значимых причин высокой распространенности АГ и трудности ей лечения относят стремительный рост заболеваемости СД [194].

Хорошо известно, что сочетание АГ с СД ускоряет поражение органов-мишеней и еще более ухудшает кардиоваскулярный прогноз [165]. Наиболее высок сердечно-сосудистый риск у больных РАГ [143], а коморбидность РАГ с СД приводит к еще большей частоте сердечно-сосудистых осложнений [197]. Тем не менее, до 30% больным СД удается весьма успешно контролировать АД приемом одного-двух антигипертензивных средств [208], поэтому одной из задач нашего исследования было изучение особенностей клинического фенотипа больных СД с резистентностью к антигипертензивной терапии, а также определение факторов, связанных с ее развитием. В более ранних публикациях к таким факторам чаще всего относили возраст и почечную дисфункцию [134, 225, 329, 362, 427, 500]. В нашем исследовании возраст и нарушение функции почек также были тесно связаны с наличием РАГ. Дополнительно нами было установлено, что после 60 лет частота контролируемой АГ стремительно уменьшалась, чего не наблюдалось при РАГ, а снижение частоты РАГ в категории более 70 лет могло быть следствием высокого риска кардиоваскулярных осложнений и «недожития» пациентов до этого возраста. Объяснением связи РАГ с возрастом могут служить повышение сосудистой жесткости [450] и прогрессирующая утрата количества функционирующих нефронов [152, 210]. Так, по нашим данным, различие СКФ между больными СД с резистентной и

контролируемой АГ составляло 7,1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что соответствует документированной нами разнице в возрасте в 7 лет. При этом следует отметить, что между РАГ и ХБП существуют двунаправленные взаимоотношения. С одной стороны, длительное течение АГ оказывает самостоятельное повреждающее воздействие на почки [146], тогда как повышение сосудистой жесткости вызывает баротравму клубочков усиленными пульсовыми флюктуациями. С другой стороны, нарушение функции почек уменьшает ответ на антигипертензивную терапию вследствие задержки жидкости, повышения активности ренин-ангиотензиновой и симпатической систем [120]. Выявленный нами более высокий уровень альдостерона крови у больных СД с РАГ по сравнению с пациентами с контролируемой АГ соответствует современному пониманию о патогенезе РАГ.

Согласно сообщениям японских, греческих и иорданских ученых, наличие РАГ у больных СД ассоциировалось с повышением массы тела [329, 362, 500], а по данным итальянского когортного исследования – лишь с абдоминальным ожирением [427]. Предполагается, что, поскольку адипоциты висцерального жира продуцируют минералокортикоид-высвобождающий фактор, стимулирующий продукцию альдостерона [172, 211], наличие ожирения должно повышать риск развития РАГ [431]. Однако в данном контексте более значимым для РАГ может быть именно абдоминальное, а не общее ожирение. В нашем исследовании сведения об окружности талии у больных контролируемой АГ отсутствовали, а частота общего ожирения у больных с контролируемой и резистентной АГ была сопоставимой.

Связь более высокой частоты кардиоваскулярных осложнений у больных РАГ с СД по сравнению с пациентами с контролируемой АГ, документированная в нашей работе, согласуется с наблюдениями румынских [134] и греческих [362] коллег, но противоречит итальянскому когортному исследованию RIACE [427]. Отсутствие различий частоты сердечно-

сосудистых заболеваний между группами резистентной и контролируемой АГ у больных СД итальянские авторы связывали с более активной лечебной тактикой таких пациентов и с негативными последствиями эпизодов гипотензии. Кроме того, к факторам, связанным с РАГ, в этой работе относили значения альбуминурии, тогда как у наших пациентов различий по данному показателю между больными резистентной и контролируемой АГ выявлено не было. Однако следует заметить, что в итальянском исследовании больные РАГ в сочетании с СД были почти на 10 лет старше, чем наши пациенты ( $69,0 \pm 8,7$  лет), что затрудняет сравнение данных.

Что касается полового распределения, то среди обследованных нами больных РАГ, ассоциированной с СД, преобладали женщины (62%), что соответствует одним исследованиям [134, 225, 427] и противоречит другим [329, 362, 500]. При этом доля женщин в группе больных РАГ с СД во всех возрастных категориях была примерно одинаковой и находилась в диапазоне от 56 до 75%. Согласно опубликованным ранее работам среди молодых лиц с АГ преобладают мужчины, тогда как у пожилых процент женщин с АГ становится почти в 2 раза выше, чем у мужчин [350]. Считается, что половые различия при АГ связаны с особенностями активности РААС, брадикинина и оксида азота [56, 388], а также с более выраженным повышением сосудистой и миокардиальной жесткости у женщин [312]. В нашем исследовании различий между мужчинами и женщинами по уровню ренина и альдостерона у больных РАГ (как среди больных СД, так и у лиц без нарушений углеводного обмена) выявлено не было.

Наши данные о различиях между больными СД с контролируемой и резистентной АГ по длительности течения АГ соответствует сообщениям иорданских ученых [329]. Однако наше исследование впервые установило, что дополнительной особенностью РАГ у больных с СД 2-го типа по сравнению с контролируемой АГ было её более раннее начало. В связи с этим молодые лица с АГ могут быть лучшими кандидатами для

симпатической ренальной денервации, учитывая характерное для них повышение симпатической активности [180].

О документированной нами связи РАГ с длительностью СД ранее сообщали итальянские коллеги [427], однако в нашем исследовании впервые было установлено более позднее начало СД при РАГ, чем при контролируемой АГ. Это различие может отражать иной механизм его развития, не исключаяющий ятрогенного влияния продолжительной антигипертензивной терапии [123, 217] и самостоятельного диабетогенного эффекта длительно существующей АГ. Связь АГ с СД была подтверждена результатами мета-анализа 30 проспективных клинических исследований с участием 285,664 лиц без сердечно-сосудистых заболеваний на момент включения в исследование. Этот анализ показал, что повышение САД на 20 мм рт. ст., а ДАД на 10 мм рт. ст. ассоциируется с возрастанием риска СД на 58% и 52% [176]. Кроме того, согласно исследованию SMART, в случае исходно высокого кардиоваскулярного риска у больных с АГ по сравнению с лицами без АГ риск развития СД выше в 1,48 раза независимо от качества контроля АД [239]. Среди факторов, вовлеченных в развитие СД при АГ, обсуждаются гиперактивация РААС и СНС, реализация негеномных эффектов альдостерона, оксидативный стресс, воспаление, нарушение инсулинозависимой вазодилатации и адипокиновый дисбаланс [282, 408], а также реализация антидиуретического эффекта инсулина [112]. Повышенный риск развития СД при АГ также может быть результатом возрастания сосудистой жесткости [128, 499], облегчающей трансмиссию пульсирующей гидравлической нагрузки на микрососудистое русло поджелудочной железы с развитием ее микрососудистой патологии [135].

Более частое использование инсулинотерапии нашими больными СД при РАГ по сравнению с пациентами группы контролируемой АГ соответствует другим исследованиям [329, 362, 427] и может частично объяснять более низкие значения HbA1c, несмотря на более высокую частоту приема бета-блокаторов. При этом установленное ранее негативное влияние

бета-блокаторов на состояние углеводного обмена [217] могло компенсироваться высокой частотой использования блокаторов РААС, повышающих чувствительность тканей к инсулину. Вместе с тем, несмотря на более низкие значения уровня HbA1c у больных РАГ с сочетанием СД, уровень альбуминурии и частота альбуминурии А2 были сопоставимы с таковыми у больных контролируемой АГ с СД. Это могло быть следствием усиления диабет-ассоциированного механизма утраты зарядо- и размеро-селективности клубочкового фильтра негативным влиянием тяжелой и длительно существующей АГ.

Связь СД и РАГ с ИБС представляется вполне закономерной, учитывая негативное влияние гипергликемии и повышенного АД на макро- и микрососудистое русло коронарных артерий, которое оказывается максимальным при сочетании РАГ с нарушениями углеводного обмена. Вместе с тем, одной из интересных находок нашего исследования было то, что частота ИБС у больных контролируемой АГ в сочетании с СД была такой же, как при РАГ без СД. Это позволяет сделать вывод о том, что в отношении коронарного кровотока воздействие менее продолжительной контролируемой АГ на фоне СД равноценно влиянию длительно существующей РАГ без СД.

Сравнение больных РАГ с наличием и отсутствием СД выявило различия в возрасте, пульсовом давлении и начале развития АГ. Так, больные с СД были старше пациентов без СД в среднем на 6,9 года. При этом более позднее развитие АГ у больных группы РАГ с СД объясняло сопоставимую в обеих группах продолжительность АГ, а, следовательно, длительность гемодинамической нагрузки. Дополнительно нами были выявлены более высокие значения ренина сыворотки крови при СД, что может косвенно отражать более высокую симпатическую активность [156]. Наши данные о различиях по возрасту и частоте ИБС между больными с наличием и отсутствием СД при РАГ согласуются с результатами глобального регистра SYMPLICITY [299]. Отсутствие различий по частоте

ХБП, перенесенных инфарктов и мозговых инсультов между больными РАГ с наличием и отсутствием СД интерпретировать достаточно сложно, однако можно предположить, что это было связано с небольшим размером выборки.

Хорошо известно, что АГ и СД относятся к установленным кардиоваскулярным факторам риска [31 142, 177, 218], а их сочетание сопровождается ускоренным и прогрессирующим поражением органов-мишеней [34, 135, 371, 292], выраженность которых напрямую зависит от уровня АД [337]. Тем не менее, сведений об особенностях поражения органов-мишеней у больных СД с резистентной и контролируемой АГ крайне мало, поэтому одной из задач нашего исследования стало изучение этого вопроса. Кроме того, следует учитывать, что поражение органов-мишеней в виде ГЛЖ, повышения сосудистой жесткости и появления атеросклеротических бляшек может существенно затруднить контроль АД и приводить к развитию РАГ. Несмотря на это, закономерности формирования поражения органов-мишеней у больных СД с разными формами АГ достаточно сложны и до настоящего времени оставались недостаточно изученными.

Наличие СД ассоциировалось со значимым увеличением частоты ГЛЖ при контролируемой АГ и незначимым – при РАГ, а утрата контроля АД среди больных СД сопровождалась возрастанием частоты ГЛЖ в 1,8 раза. Прогрессирование ГЛЖ по мере роста АД представляется вполне закономерным, поскольку для преодоления возросшей постнагрузки на сердечную мышцу необходима бóльшая мышечная масса. Среди больных РАГ частота ГЛЖ была достаточно высокой (88% у лиц с СД и 78% у больных без СД). Это в целом соответствует литературным данным, по которым ГЛЖ выявляется у 55–75% больных РАГ [141].

Учитывая связь возраста с атеросклерозом и сосудистой жесткостью, сравнение этих показателей мы проводили в сопоставимых по возрасту группах больных. Нами было установлено, что, несмотря на аналогичную частоту каротидного атеросклероза у больных с наличием и отсутствием СД,

степень стеноза сонных артерий у больных СД была значимо выше, чем у пациентов без СД. Такая закономерность наблюдалась как при резистентной, так и при контролируемой АГ. Что касается пульсового АД, то при РАГ больные СД в сравнении с лицами без СД имели более высокие значения по данному показателю, чего не наблюдалось среди больных с контролируемой АГ. На основании этого можно сделать вывод о том, что гипергликемия оказывает существенное влияние на увеличение массы миокарда лишь при контролируемой АГ, тогда как в случае утраты контроля АД более значимая роль в этом процессе принадлежит гемодинамическим факторам. При этом негативное влияние нарушений углеводного обмена у больных РАГ, ассоциированной с СД, в большей степени реализуется в повышении жесткости сосудистой стенки, нежели в увеличении массы миокарда [115, 381]. Отсутствие различий между больными контролируемой АГ с СД и пациентами РАГ без СД по частоте каротидного и коронарного атеросклероза свидетельствует о том, что эти два состояния обладают одинаковой атеросклеротической нагрузкой.

Кроме того, в нашей работе были впервые проанализированы особенности структурно-функционального состояния сердца у больных с контролируемой и резистентной АГ в зависимости от наличия и отсутствия СД и половой принадлежности. Наше исследование показало, что при контролируемой АГ наличие СД ассоциировалось с увеличением ИММ ЛЖ и частоты концентрической ГЛЖ у лиц обоего пола по сравнению с больными контролируемой АГ без СД. Более высокая частота концентрической ГЛЖ у больных СД, чем у лиц без СД, несмотря на сопоставимую степень снижения АД, ранее была документирована в исследовании LIFE, однако в этом исследовании целевой уровень АД достигался далеко не у всех пациентов [206]. Ассоциацию СД с концентрической ГЛЖ у нормотензивных больных наблюдали и другие ученые [145, 283, 368].

В обследованной нами группе больных с контролируемой АГ, ассоциированной с СД, доли разных геометрических моделей за

исключением эксцентрической ГЛЖ, были сопоставимы, что в некоторой степени могло объясняться снижением гемодинамической нагрузки и, возможно, реализацией плейотропных эффектов терапии. Как известно, ГЛЖ у женщин, вызванная перегрузкой давлением, характеризуется меньшей внутренней полостью и относительно бóльшей толщиной стенок, чем у мужчин [388], поэтому у женщин чаще имеет место концентрическая ГЛЖ, тогда как у мужчин она быстрее переходит в эксцентрическую ГЛЖ. Более того, существует мнение, что, поскольку женский пол связан с повышенным риском ГЛЖ, ее наличие компенсирует разницу полов в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений [206]. Тем не менее, данные о типах ремоделирования при СД противоречивы, и согласно одним исследованиям у женщин с СД преобладает концентрическая ГЛЖ [288], в то время как по данным других ученых – эксцентрическая ГЛЖ, что может быть связано с избыточной задержкой жидкости [32]. В нашем исследовании доля больных с концентрической ГЛЖ среди мужчин и женщин оказалась одинаковой, однако частота эксцентрической ГЛЖ у женщин была значимо ниже, чем у мужчин, что могло быть связано с медикаментозной коррекцией гиперволемии. Кроме того, у лиц с контролируемой АГ и СД отмечались более высокие показатели внутримиокардиального напряжения, чем у больных контролируемой АГ без СД, но только среди мужчин. Различий состояния центральной гемодинамики у больных контролируемой АГ с наличием и отсутствием СД выявлено не было, что могло быть результатом успешной фармакотерапии АГ.

Закономерно, что утрата контроля АД при СД сопровождалась увеличением массы миокарда ЛЖ, объемов ЛЖ и ЛП независимо от половой принадлежности, что свидетельствует о более выраженной перегрузке объемом. Кроме того, у больных СД при РАГ в сравнении с лицами с контролируемой АГ мы наблюдали более высокие значения удельного и общего периферического сопротивления при более низких показателях сердечного индекса. Это свидетельствует о том, что развитие РАГ

характеризуется повышением сопротивления артериолярного русла сердечному выбросу и снижением проходимости периферических сосудов, ростом сосудистого тонуса на артериальном и прекапиллярном уровне, т. е. на уровне сосудов «сопротивления» [42]. Таким образом, выявленное нами увеличение сосудистого сопротивления может отражать глубокие расстройства функционирования микроциркуляции и нарушения тканевой перфузии. При этом увеличение периферического сопротивления играет важную роль в развитии концентрической ГЛЖ у больных с СД [171]. Различия по ЧСС между этими группами могли быть связаны с более частым приемом бета-блокаторов при РАГ в сравнении с контролируемой АГ. Статистически достоверным было и различие между группами по ФВ ЛЖ в виде ее более низких показателей у мужчин. Одним из факторов, снижающих эффективность сокращения при РАГ, может быть повышение пульсатильной нагрузки ранней отраженной волной на фоне повышения сосудистой жесткости [36, 37]. Это подтверждают более высокие значения пульсового АД как маркера сосудистой ригидности у больных РАГ в сравнении с пациентами, достигшими целевое АД. Причиной снижения ФВ только у лиц мужского пола может быть характерное для мужчин более выраженное коллагенообразование в условиях хронической нагрузки давлением [473].

Ухудшение контроля АД сопровождалось не только увеличением массы миокарда ЛЖ, но и значимым возрастанием частоты концентрической ГЛЖ независимо от наличия или отсутствия СД. При этом у пациентов с РАГ концентрическая ГЛЖ, которая служит независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [275], была доминирующим типом геометрической модели (как у лиц с СД, так и без него), что соответствует предыдущим исследованиям [59]. Что касается половых различий, то частота концентрической ГЛЖ при РАГ у мужчин и женщин была сопоставимой. В то же время в исследовании В. И. Рузова и соавторов у больных неконтролируемой АГ без СД частота концентрической ГЛЖ у женщин была выше, чем у мужчин [59]. По-видимому, маскирование этих различий при

РАГ могло быть следствием негативного влияния нарушений углеводного обмена, а также дефицита женских половых гормонов в постменопаузе, уменьшающего степень гормональных различий. Таким образом, различия геометрических моделей ЛЖ в зависимости от половой принадлежности имели место только среди больных с контролируемой АГ и нивелировались при утрате контроля АД.

По результатам сравнения показателей, характеризующих миокардиальный стресс, у больных СД было установлено, наличие РАГ и увеличение ММ ЛЖ ассоциировались со снижением внутримышечного напряжения, но только у лиц мужского пола, тогда как у женщин эти различия имели характер тенденции. Согласно уравнению Лапласа стресс стенки желудочка прямо пропорционален давлению крови, радиусу полости и обратно пропорционален толщине стенки желудочка, поэтому снижение миокардиального стресса могло быть следствием избыточного утолщения стенок ЛЖ сверх необходимого для преодоления повышенной нагрузки на него. Такая неадекватная нагрузке гипертрофия миокарда в целом характерна для концентрической ГЛЖ [50, 29], которая была преобладающим геометрическим паттерном у больных РАГ в нашем исследовании. Поскольку при концентрической ГЛЖ происходит увеличение не только мышечного, но и сосудистого, а также интерстициального компонентов вследствие реактивного фиброза, со временем такая на первый взгляд «адаптивная ГЛЖ» может стать причиной развития хронической сердечной недостаточности [50]. Для данного типа ГЛЖ характерно также выраженное снижение миокардиального кровотока [86], что может быть еще одной причиной декомпенсации сердечной деятельности, а также может объяснять более низкие значения ФВ у обследованных нами больных СД мужского пола при РАГ в сравнении с лицами с контролируемой АГ. Другой причиной снижения внутримышечного напряжения могло быть уменьшение среднединамического АД. Это связано с тем, что среднединамическое АД представляет собой сумму ДАД и  $1/3$  ПАД, поэтому оно в большей степени

зависит от ДАД, которое при контролируемой АГ было значимо выше, чем при РАГ.

Сравнение структурно-функционального состояния сердца у больных РАГ в зависимости от наличия или отсутствия СД показало, что у больных РАГ в сочетании с СД в отличие от пациентов с РАГ без СД имели место более высокие показатели ЛП и ИММ ЛЖ, но только у женщин, тогда как среди мужчин таких различий выявлено не было. Возможным объяснением этому может быть характерный для женщин с СД стеатоз миокарда как причина увеличения массы сердечной мышцы [276, 445]. При этом увеличение ММ ЛЖ у женщин сопровождалось тенденцией к более низким показателям внутримиокардиального напряжения ( $p=0,05$ ). Сопоставимый уровень АД у больных РАГ с наличием и отсутствием СД мог быть одной из причин отсутствия различий показателей центральной гемодинамики.

Интересно также отметить, что у больных контролируемой АГ значения внутримиокардиального напряжения превышали диастолический миокардиальный стресс, тогда как у больных РАГ они были приблизительно равны. Вероятно, у больных контролируемой АГ нагрузка объемом и, следовательно, преднагрузка являются минимальными.

При анализе факторов, связанных с увеличением массы миокарда у больных резистентной и контролируемой АГ в сочетании с СД 2-го типа, нами было установлено, что существенное значение в развитии ГЛЖ в обоих случаях имело нарушение функции почек. Как известно, между почкой и сердцем существуют двунаправленные взаимодействия, обеспечивающие нормальное функционирование организма и заключающиеся в том, что гемодинамические изменения в одном из органов могут влиять на гемодинамику другого органа [84, 100, 446]. Кардио-ренальные взаимодействия регулируются нейрогуморальными системами, включая предсердные натрийуретические пептиды, РААС и симпатическую активность. Дисфункция или заболевание одного органа может инициировать, усиливать или ускорять дисфункцию или болезненное

состояние в другом органе, часто формируя порочный цикл [84, 384]. Нагрузка на сердце зависит от регуляции почками содержания соли и воды, а работа почек напрямую определяется кровотоком и давлением, создаваемым сердцем. Поэтому документированная нами связь ухудшения функции почек с увеличением ММ ЛЖ представляется вполне закономерной. Более того, несмотря на то, что мы не выявили прямых связей ММ ЛЖ с уровнем АД и выраженностью гипергликемии, вполне вероятно, что эти взаимосвязи реализуются через участие почек в процессах формирования ГЛЖ. В основе этих взаимодействий лежит сосудистое ремоделирование на фоне хронического повышения АД и гипергликемии. Оба состояния ухудшают ренальную гемодинамику и приводят к гипоксии почечной ткани, которая служит самостоятельным триггером повышения симпатической активности и дальнейшего снижения почечного кровотока [466]. Кроме того, возможной причиной отсутствия прямой связи ГЛЖ и уровня АД может быть установленное другими учеными уменьшение роли САД в развитии ГЛЖ у лиц пожилого возраста, которые преобладали среди больных РАГ в нашем исследовании [95].

Кроме того, увеличение ММ ЛЖ в нашем исследовании было взаимосвязано с повышением уровня инсулиноподобного фактора роста I (ИФР-1). Как известно, этот фактор гомологичен инсулину и регулирует клеточно-тканевый рост вследствие эндокринного, паракринного и аутокринного действия, а также способен ингибировать апоптоз, что может играть решающую роль в поддержании выживания клеток, но при этом оказывает стимулирующее влияние на развитие фиброза [158, 477].

Еще одним фактором, связанным с увеличением ММ ЛЖ, было повышение уровня тканевого ингибитора ММП. Металлопротеиназы участвуют в деградации коллагена, а их инактивация осуществляется тканевыми ингибиторами путем необратимого связывания с активными участками на молекулах металлопротеиназ, что препятствует их взаимодействию с коллагеном [21, 45, 57]. В физиологических условиях

активность металлопротеиназ уравнивается активностью их ингибиторов, однако при ряде патологических состояний возможно смещение этого соотношения в ту или иную сторону. Применительно к сердцу, у больных с АГ снижение активности ММП и накопление внеклеточного матрикса в стенке сердечной мышцы может носить компенсаторный характер, направленный на укрепление ее каркаса в условиях повышенного давления и гемодинамического стресса [193].

Вместе с тем, следует отметить, что наиболее значимым фактором фиброгенеза служит альдостерон, который, помимо классических эффектов в виде задержки натрия и воды, вызывает ряд так называемых негеномных эффектов, обусловленных наличием рецепторов к альдостерону в сосудистой стенке, сердечной мышце и головном мозге [431]. К этим эффектам относятся стимуляция воспаления, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, фиброз сосудистой стенки и сердечной мышцы, а также активация локальной РААС в головном мозге с последующим повышением глобального симпатического тонуса. Немаловажно, что дополнительными стимулами для продукции альдостерона являются также инсулин и продуцируемый адипоцитами альдостерон-релизинг-фактор [172, 211]. В настоящее время доказано, что альдостерон может продуцироваться не только в надпочечниках, но и в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов и в кардиомиоцитах [169]. Альдостерон и ангиотензин II усиливают рост и пролиферацию фибробластов, синтез фибробластами коллагена I и III типов [96, 247], а также продукцию эндотелиальными клетками тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1-го типа [132].

Другим широко обсуждаемым патофизиологическим механизмом развития ГЛЖ служит повышение секреции цитокинов [198, 316, 321, 399], участвующих в росте миокардиальной массы главным образом путем увеличения содержания внеклеточного матрикса [360]. Поэтому документированная нами взаимосвязь ММ ЛЖ и провоспалительных

цитокинов (GDF-15, sICAM) вполне соответствует представлению о роли воспаления в патогенезе ГЛЖ.

Лептин, продуцируемый адипоцитами висцеральной жировой ткани, также тесно связан с развитием ГЛЖ [395]. Участие лептина в увеличении ММ ранее было доказано рядом крупных популяционных исследований [87, 374] и согласуется с нашими данными о прямой корреляционной связи лептина с увеличением ММ ЛЖ. В реализацию биологических эффектов лептина вовлечено семейство рецепторов, называемых Ob-R. В клетках сердца одно из основных действий лептина заключается в гипертрофии кардиомиоцитов с помощью многогранных клеточных сигнальных механизмов, включая стимуляцию протеинкиназы C и активацию пути RhoA / Rho киназы [254]. Помимо этого, трофические эффекты лептина в отношении кардиомиоцитов могут быть опосредованы стимуляцией СНС.

Что касается ММ ЛЖ у больных с контролируемой АГ в сочетании с СД, то нами было показано, что значимую роль в ее увеличении при нормализации АД может играть нарушение циркадного ритма АД в виде недостаточной степени ночного снижения. Ранее значимость нарушения суточного профиля АД у больных АГ в сердечно-сосудистом ремоделировании была установлена и другими учеными [73]. Таким образом, наши результаты подтверждают необходимость нормализации суточного ритма АД для более полной кардиопротекции. Одним из триггеров нарушения суточного ритма АД служит симпатическая гиперактивация, вызванная гипергликемией, повреждением почек и повышением сосудистой жесткости. Установленная ранее связь ГЛЖ с эндотелиальной дисфункцией [109, 137] нашла свое подтверждение и в нашем исследовании. Документированная взаимосвязь увеличения ММ с уровнем глюкозы и инсулина крови была вполне закономерной, учитывая трофические эффекты гиперинсулинемии [90, 130, 407].

При сравнении МРТ-признаков структурных повреждений головного мозга у больных контролируемой АГ в зависимости от наличия и отсутствия

СД нами было установлено, что достижение целевого уровня АД обеспечивало сопоставимость профиля МРТ-признаков повреждения головного мозга. Мы полагаем, что маскирование различий могло быть результатом реализации плейотропных эффектов сопутствующей терапии в виде приема статинов [88, 432] и метформина [25]. Поскольку утрата контроля АД повышает риск мозговых катастроф, мы ожидали, что частота всех МРТ-признаков повреждения головного мозга у больных с сочетанием РАГ и СД будет выше, чем у пациентов с контролируемой АГ. Согласно нашим данным среди больных с РАГ, по сравнению с пациентами с контролируемой АГ, частота лакунарных инфарктов была закономерно более высокой. Однако фокальные ишемические очаги при РАГ выявлялись существенно реже, чем при контролируемой АГ, что могло быть результатом трансформации мелких очагов ишемии в более крупные лакунарные инфаркты. Тем не менее, частота повреждения белого вещества в перивентрикулярной области в обеих группах была сопоставимой. Представляется возможным предположить, что этот результат может быть частично связан с рассмотренными выше плейотропными эффектами статинов [88, 432] и метформина [25]. Кроме того, нельзя исключить эффект ишемического прекондиционирования у больных РАГ на фоне более выраженного изменения микрососудистого русла. Так, хорошо известно, что хроническая низкодозовая гипоксия способна запустить эволюционный механизм адаптирующей ишемии и защиты нейронов от отсроченной гибели, и этот феномен уже находит клиническое применение в неврологии [30]. Наши данные по сопоставимой частоте повреждения белого вещества в определенной степени согласуются с результатами итальянского когортного исследования больных диабетом (RIACE), согласно которому после поправки на сердечно-сосудистые факторы риска частота цереброваскулярных осложнений при неконтролируемой РАГ была такой же, как при контролируемой РАГ. Сопоставимую частоту этих и других сердечно-сосудистых осложнений при резистентной и контролируемой АГ

авторы связали с возможными эпизодами гипотензии при агрессивном контроле АД, особенно в случаях АД ниже 120/70 мм рт. ст. [426]. Что касается меньшей частоты ликвородинамических расстройств у больных РАГ по сравнению с пациентами с контролируемой АГ, то наиболее вероятно, что это было связано с более частым приемом диуретиков.

При сравнении МРТ-картины головного мозга у больных с РАГ в сочетании с СД мы предполагали, что наличие СД будет ассоциироваться с более выраженными церебральными изменениями, учитывая синергичность обоих факторов риска в отношении стенки сосудов, а также риски гипогликемического повреждения нейронов. Тем не менее, оказалось, что у больных РАГ в сочетании с СД частота повреждений белого вещества и лакунарных инфарктов была сопоставимой, а фокальные ишемические очаги выявлялись почти в 2 раза реже, с чем у пациентов РАГ без СД. Возможно, что данный феномен, по крайней мере, частично, мог быть связан с благоприятными сосудистыми эффектами статинов [88, 432] и метформина [25].

Что касается косвенных признаков атрофии головного мозга по данным индекса Эванса, то частота церебральной атрофии у больных РАГ в сочетании с СД составила 36%, у больных РАГ без СД – 19%, однако из-за небольшого количества больных это различие в 1,9 раза оказалось статистически незначимым. Согласно исследованию G. Khan и соавторов, частота атрофии головного мозга у больных СД по данным измерения индекса Эванса была близка к нашим данным и составляла 43% [261]. Значимых различий самого индекса Эванса в сопоставимых по возрасту группах больных РАГ с наличием и отсутствием СД мы также не наблюдали, что еще раз может свидетельствовать о возможных церебропротективных эффектах сопутствующей терапии статинами и метформином. Кроме того, в настоящее время получены весьма убедительные данные о том, что метформин может оказывать и противовозрастное действие [459].

В рамках нашей работы были впервые изучены факторы, связанные с развитием выраженности МРТ-признаков церебрососудистой патологии у больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа. Прямой связи уровня АД с очагами повреждения головного мозга мы не обнаружили, что может отражать более сложный и комплексный механизм формирования структурных изменений головного мозга. Вместе с тем, повышение базальной гликемии и уровня HbA1c ассоциировалось с возрастанием степени повреждения белого вещества, а рост постпрандиальных показателей глюкозы, инсулина и С-пептида, а также базальной инсулинемии был взаимосвязан с повышением плотности сигнала от базальных ядер. Наши данные соответствуют результатам исследования SMART, в котором базальная гликемия, наряду с продолжительностью СД, также относилась к факторам, связанным с атрофией головного мозга [448]. Кроме того, N. Ogata с соавторами также наблюдали связь постпрандиальной гликемии с глобальной мозговой атрофией и повреждением белого вещества [352]. Ассоциация уровня HbA1c с повреждением белого вещества ранее была отмечена в проспективном когортном исследовании ARIC [406]. Негативное действие гликемии объясняют образованием супероксидных анионов и свободных радикалов, в том числе в тканях головного мозга [387]. Следует отметить, что головной мозг чрезвычайно уязвим к оксидативному стрессу в связи с высоким содержанием кислорода и липидов при слабой антиоксидантной защите [340].

Все перечисленные выше метаболические факторы оказывают непосредственное повреждающее воздействие на сосудистый эндотелий, что объясняет значимую роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе цереброваскулярных осложнений [40, 140, 242, 315, 345, 375]. Наше исследование также выявило связь нарушения периферической и церебральной вазореактивности с увеличением индекса Эванса и с расширением III желудочка – косвенными признаками утраты вещества головного мозга. Помимо этого, нами была установлена связь нарушения вазореактивности средней мозговой артерии с повышением интенсивности

МР-сигнала в перивентрикулярной области, что согласуется с данными V. Novak с коллегами [349].

Несомненно значимая роль в церебральном повреждении принадлежит и хроническому низкоинтенсивному воспалению [221, 297]. Согласно нашим данным повышение уровней ФНО- $\alpha$  и СРБ ассоциировалось с возрастанием интенсивности МР-сигнала в перивентрикулярной области. Ранее по результатам Фрамингемского исследования у лиц с точечными кровоизлияниями отмечалась более высокая экспрессия рецепторов к ФНО 2-го типа, а у лиц с выраженным повреждением белого вещества и скрытыми церебральными инфарктами наблюдалось повышение уровней остеопротегерина, внутриклеточных молекул адгезии и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы 2 [416]. Негативное влияние ФНО на ткани головного мозга объясняется его способностью вызывать вазоконстрикцию и редукцию мозгового кровотока, нарушать тканевой гомеостаз и целостность гемато-энцефалического барьера [417].

Установленная нами связь альдостерона с расширением III желудочка может быть следствием его участия в оксидативном стрессе и ускоренном сосудистом старении [437], вовлеченных в процессы атрофии головного мозга.

Кроме того, по сообщениям R. E. Clime и соавторов [136], одним из факторов развития церебральной атрофии у больных СД было абдоминальное ожирение, что могло быть обусловлено адипокиновым дисбалансом и стимуляцией лептином альдостероновых рецепторов [221], бóльшей степенью инсулинорезистентности, а также увеличенным образованием конечных продуктов гликозилирования. Эту гипотезу подтверждают обнаруженные нами взаимосвязи индекса Эванса с уровнем такого адипокина, как резистин, и интенсивности МР-сигнала в области базальных ядер с уровнем лептина.

Что касается выявленной нами связи увеличения индексов Эванса с ускорением мозгового кровотока, вполне вероятно, что эти изменения

церебральной гемодинамики при уменьшении объема мозговой ткани могут носить компенсаторный характер, направленный на улучшение мозговой перфузии.

Следует также отметить и то, что у больных с лакунарными инфарктами имела место более низкая ФВ ЛЖ, что подтверждает наличие оси «мозг – сердце», а также взаимосвязи повреждения церебральных и коронарных артерий [104].

В нашей работе мы провели сравнительный анализ МРТ-структуры почек и стенки почечных артерий, ренальной гемодинамики и очистительной функции почек в зависимости от качества контроля АД и наличия СД. Согласно полученным данным пациенты с РАГ в сочетании с СД, в сравнении с больными контролируемой АГ с СД и РАГ без СД, характеризовались значимым повышением внутрисосудистого почечного сопротивления как в магистральных, так и во внутрипочечных артериях. При этом, согласно основному закону гемодинамики Ома о существовании обратной зависимости сопротивления от диаметра сосуда, более высокие значения внутрисосудистого сопротивления могут отражать периферическую вазоконстрикцию и нарушение кровоснабжения почек. Кроме того, выявленные нами у больных СД более высокие показатели соотношения резистивных индексов в стволе к индексам на уровне сегментарных артерий при РАГ также могут свидетельствовать о преобладании вазоконстрикции на экстраренальном уровне почечных артерий. При этом следует отметить, что у больных РАГ с наличием и отсутствием СД это соотношение было сопоставимым. Более высокие значения внутрисосудистого сопротивления у больных РАГ с СД сочетались с более низкими показателями очистительной функции почек по сравнению с двумя другими группами.

Отдельно следует отметить обнаруженную нами сопоставимость показателей ренального кровотока у больных СД с контролируемой АГ и у больных РАГ без СД. Это в определенной мере уравнивает вклад гипергликемии и отсутствия контроля АД в увеличение внутрисосудистого

ренального сопротивления и свидетельствует о том, что наличие СД у больных АГ с достигнутым целевым АД в отношении нарушения почечной гемодинамики эквивалентно РАГ без СД. Закономерно, что сочетание РАГ с СД еще более усугубляло эти нарушения.

Поскольку больные РАГ в сочетании с СД отличались от всех групп старшим возрастом, а от пациентов с КАГ еще и более продолжительным течением АГ и, следовательно, более длительным гемодинамическим воздействием повышенного АД, эти факторы могли повлиять на результаты оценки почечной гемодинамики. Поэтому мы провели дополнительный сравнительный анализ показателей почечного кровотока и очистительной функции почек в сопоставимых по возрасту группах больных. По результатам такого анализа значимых отличий выявлено не было, за исключением сохранения более высоких значений отношения резистивных индексов в стволе почечной артерии к индексам в сегментарных артериях, как отражения более выраженной вазоконстрикции в проксимальном сегменте ПА. Возможно, такая сосудистая реакция носила адаптивный характер с целью защиты дистальных сегментов артерий и клубочкового аппарата почек от высокой гемодинамической нагрузки. Вместе с тем, согласно польскому исследованию RESIST-POL [380], почечные резистивные индексы у больных РАГ были существенно выше, чем при контролируемой АГ. Возможно, что отсутствие различий показателей гемодинамики, как и обсуждаемых выше МРТ-признаков церебрососудистой ишемии, могло быть связано с благоприятными органопротективными эффектами сопутствующей терапии в виде статинов и метформина, что может стать предметом будущих исследований.

В рамках нашего исследования мы также впервые провели сравнительный анализ МРТ-структуры почек у больных РАГ с наличием СД и его отсутствием в сопоставимых группах больных. Учитывая значимую роль метаболических нарушений в процессах повреждений структуры почек в виде гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза, мы ожидали,

что такие различия должны иметь место. Однако существенных отличий по основным показателям в ходе такого анализа мы не обнаружили, за исключением более высоких показателей соотношения мозгового вещества почки к корковому у больных СД. На основании этого можно сделать вывод о том, что, несмотря на сопоставимые объемы почек у больных СД и без такового, наличие СД всё же ассоциируется с процессами утраты нефронов. При этом сохранение прежнего уровня фильтрации у больных СД достигается за счет увеличения нагрузки на оставшиеся рабочие единицы, что может в дальнейшем ускорить процессы их повреждения.

В нашем исследовании были изучены факторы, вовлеченные с патофизиологию структурно-функциональных изменений почек и почечной гемодинамики у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа. Хорошо известно, что хроническое повышение АД ассоциируется с каскадом гемодинамических изменений, включающим повышение сердечного выброса и увеличение перфузии тканей, которое приводит к вазоконстрикторному ответу и ремоделированию сосудистой стенки в виде уменьшения диаметра и утолщения стенки сосуда [72]. Вазоконстрикция, как одно из проявлений ауторегуляции, защищает микроциркуляцию от повреждающего действия высокого АД и баротравмы клубочков, однако ценой подключения этой «линии обороны» может быть ухудшение функции почек. Это подтверждается связью увеличения резистивности почечного кровотока со снижением СКФ, нарастанием альбуминурии и уменьшением объемов почки за счет редукции мозгового слоя как признака утраты канальцевого аппарата. Из параметров АД, связанных с увеличением резистивных индексов в нашем исследовании, следует отметить устойчивое в течение суток повышение пульсового АД. Прямая связь резистивных индексов с пульсовым АД больных РАГ без СД ранее была документирована в польском исследовании RESIST-POL [380], а также в ряде других работ [227, 269, 277]. Связь нарушения почечного кровотока с пульсовым АД, по сути, отражает связь нарушения гемодинамики с повышением сосудистой жесткости. Характерно,

что рост пульсового АД сопровождался снижением фильтрационной функции почек.

Согласно нашим данным повышение резистивных индексов в почках имело связь с показателями кровотока в церебральных и плечевых артериях. Из этого следует, что ренальные резистивные индексы могут служить комплексным показателем периферического сопротивления всего артериального сосудистого русла (артерий как мышечно-эластического, так и мышечного типов), а также могут отражать состояние церебральной и периферической вазореактивности. Более того, согласно проведенным исследованиям, у больных РАГ измерение почечных резистивных индексов может существенно повышать информативность скрининга поражений органов-мишеней [380]. Аналогичные данные у больных АГ были получены и в других исследованиях [351, 376, 382], однако сведения о резистивных индексах у больных РАГ в сочетании с СД получены нами впервые.

Нами было установлено, что увеличение сопротивления в ПА и снижение СКФ сопровождалось расширением левого предсердия и ростом уровня предшественника натрийуретического пептида, что является индикатором перегрузки объемом. Как известно, растяжение левого предсердия стимулирует продукцию предсердного натрийуретического пептида, вызывающего вазодилатацию афферентных артериол, что повышает гидростатическое давление в клубочках, усиливает фильтрацию и поэтому увеличивает диурез. Таким образом, выявленные нами взаимосвязи отражают кардио-ренальные взаимоотношения, направленные на улучшение почечной перфузии и коррекцию гиперволемии. Однако у больных РАГ в сочетании с СД этот механизм может не обеспечивать должного усиления диуреза вследствие ограниченной функциональной способности нефронов.

Документированная нами связь увеличения резистивных индексов со снижением диастолического стресса может свидетельствовать о подключении адаптивно-компенсаторной реакции ЛЖ на увеличенную

преднагрузку, обусловленную повышением почечного сосудистого сопротивления.

Закономерно, что повышение внутрисосудистого сопротивления в почечных артериях по нашим данным имело прямую связь с гипергликемией, негативное влияние которой во многом обусловлено профиброгенным действием продуктов гликозилирования и окислительного стресса на структуру сосудистой стенки и клубочковый аппарат, реализуемых через активацию системы мессенджеров, факторов роста и РААС [12, 13, 76, 78, 79, 381]. Связь резистивных индексов с уровнем базальной гликемии ранее была описана у больных РАГ без СД [380]. Как известно, инсулинорезистентность сопровождается гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и активацией оксидативного стресса, что может усиливать процессы структурных изменений сосудистой стенки и тканей органов-мишеней и объяснять документированную нами взаимосвязь резистивных индексов с индексом НОМА. Поскольку инсулиноподобный фактор роста I стимулирует коллагенообразование [158], выявленная нами связь этого фактора роста со снижением СКФ также является вполне обоснованной.

В настоящее время получены убедительные данные о вовлечении в процесс повреждения сосудов и органов-мишеней, в том числе почек, хронического субклинического воспаления [203, 320]. Как известно, во всех нелимфоидных тканях, включая почки, присутствуют моноклеарные фагоциты, включающие дендритные клетки и макрофаги. Функцией дендритных клеток является транспорт антигенов в лимфоидные органы, а также активация Т-клеток, тогда как макрофаги поддерживают гомеостаз тканей, например, путем удаления апоптотических клеток. Кроме того, «неоантигены» могут возникать в ответ на механическую травму сосудистого эндотелия повышенным внутрисосудистым давлением. Немаловажно, что при гибели эндотелиоцитов высвобождаются внутриклеточные антигены, которые обычно недоступны для иммунокомпетентных клеток. Помимо этого, при АГ происходит липидная оксидация дендритных клеток, что

сопровождается их активацией. Активированные клетки начинают секретировать ряд цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-23, а дендритные клетки почечных лимфатических узлов стимулирует миграцию CD8<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> Т-клеток и макрофагов, которые секретируют значительное количество цитокинов, ростовых и профиброгенных факторов, а также хемокинов. Благодаря этому в межклеточное пространство поступают новые популяции мононуклеаров, и воспалительная реакция принимает хронический характер [12]. В результате этих процессов повреждается сама почечная ткань, а также происходит апоптоз и гибель клеток перитубулярных капилляров с последующим разрежением сосудистого русла. Это нарушает кислородное обеспечение нефронов и служит причиной апоптоза. Кроме того, ИЛ-17 и интерферон гамма могут стимулировать ренин-ангиотензиновую систему и вызывать дисрегуляцию транспортных каналов проксимальных и дистальных канальцев, таких как водородно-натриевый обменник и ко-транспортер хлорида натрия, результатом чего является задержка натрия и жидкости [266, 348, 485]. Есть также данные о том, что ИЛ-6 и ФНО способны повышать продукцию коллагена IV типа [491], а также вызывать генерацию активных форм кислорода, что сопровождается дисфункцией эндотелиоцитов почки, ростом мезангиальных клеток и формированием гломерулосклероза.

Другой важной находкой нашего исследования стала тесная связь нарушения почечного кровотока и снижения фильтрационной функции почек с эндотелиальной дисфункцией, оцененной по уровню асимметричного диметиларгинина и степени ЭЗВД. К настоящему времени достигнуто достаточно ясное понимание того, что эндотелиальная дисфункция служит объединяющим патогенетическим звеном для АГ, СД и поражения органов-мишеней, в том числе хронической болезни почек [364]. Связь маркеров эндотелиальной дисфункции со степенью снижения функции почек ранее наблюдали у больных АГ с метаболическим синдромом [80], при РАГ без СД [55] и при СД [76]. Нарушение функционального состояния сосудистого эндотелия сопровождается снижением его вазодилатационного,

противовоспалительного и антипролиферативного потенциалов, а также повышением тромбообразования [16], что служит значимым механизмом прогрессирования артериолосклероза и фиброгенеза в почках [79]. Кроме того, эндотелий участвует в регуляции фильтрационной функции почек благодаря секреции натрийуретического пептида С-типа [28].

Таким образом, участие большинства факторов (эндотелиальной дисфункции, провоспалительных цитокинов, факторов роста и гипергликемии) в патофизиологии повреждения почек заключается в универсальном механизме формирования фиброза. Важно отметить, что фиброз затрагивает три основных компонента почечной ткани: сосудистую стенку, клубочки и тубулоинтерстиций, что сопровождается нарушением почечного кровотока, фильтрации и реабсорбции. При этом нарушение микроциркуляции распространяется не только на клубочковый аппарат, но и перитубулярные капилляры, что приводит к нарастающей ишемии всего нефрона и вызывает перегрузку функционирующих почечных единиц. Вполне вероятно, что зависимость внутрисосудистого почечного сопротивления и СКФ от возраста, выраженности и длительности нарушений углеводного обмена, продолжительности гемодинамической нагрузки на фоне роста сосудистой жесткости может реализовываться через процессы низкоинтенсивного воспаления, дисфункцию сосудистого эндотелия и активацию сосудистого фиброза.

Хорошо известно, что деградацию межклеточного матрикса и снижение аккумуляции в нем коллагена обеспечивают матриксные металлопротеиназы, активность которых уравнивается их тканевыми ингибиторами [21, 45]. В ряде предыдущих работ было показано повышение продукции ММП при диабетической нефропатии [14, 76], которое может носить адаптивный характер с целью подавления фиброгенеза. В нашем исследовании повышение уровня ММП-9 коррелировало с увеличением СКФ и снижением сопротивления в почечных артериях, что указывает на их положительную роль в отношении внутрпочечного кровотока и фильтрационной функции

почек. Поэтому вопрос о возможности таргетной активации ММП и подавления активности их ингибиторов рассматривается в качестве перспективной нефропротективной стратегии [14]. Аналогичные результаты для ММП и СКФ были получены у больных СД в работе М. Ш. Шамхаловой и её коллег [76], однако наши данные о связи ММП-9 с функцией почек у больных РАГ в сочетании с СД получены впервые.

Кроме того, в нашей работе мы впервые по данным контрастной МР-ангиографии (МРА) оценили состояние сосудистой стенки у больных РАГ с наличием и отсутствием СД. С этой целью мы количественно измеряли задержку контраста в стенке почечных артерий по индексу усиления (ИУ), рассчитанному как отношение постконтрастного T1-изображения к исходному. Следует отметить, что, благодаря достаточно высокой информативности МРА, позволяющей исключить симптоматический характер АГ, а также оценить анатомию почечных артерий, ее проведение у больных РАГ стало рутинной процедурой, не увеличивающей лучевую нагрузку на пациента [20, 60]. При этом сочетание МРА с введением контраста позволяет получить дополнительную информацию о состоянии сосудистой стенки.

Поскольку наличие СД вносит самостоятельный вклад в развитие субклинического воспалительного процесса стенки артерий [379], мы предполагали, что контрастный препарат у этих больных будет задерживаться в сосудистой стенке более выражено, чем у лиц без СД. Это должно было выразиться в виде более высоких значений ИУ. Тем не менее, различий по величине ИУ у больных РАГ с наличием и отсутствием СД мы не обнаружили. Возможным объяснением сопоставимого состояния сосудистой стенки по данным контрастной МРА у больных с СД и без такового могла быть одинаковая степень хронического низкоинтенсивного воспаления у обследованных больных, которое в нашем исследовании мы оценивали по уровню высокочувствительного СРБ. Нивелирование возможных отличий показателей СРБ и накопления контраста в стенке

сосудов в отсутствии различий клинического статуса могло быть обусловлено противовоспалительными эффектами сопутствующей терапии статинами [88] и метформином [25, 459].

В рамках нашего исследования были впервые изучены факторы, связанные с ИУ по данным МРА. Согласно нашим результатам, значения индексов усиления имели прямую корреляционную связь с показателями АД, возрастом, провоспалительными цитокинами, лептином, базальной гликемией, инсулинемией, НОМА-индексом и внутрисосудистым сопротивлением в почечных артериях. Поскольку старение характеризуется развитием воспалительных процессов в сосудистой стенке, а СД рассматривают как модель «ускоренного старения» [379], документированные нами связи степени накопления контраста с возрастом и маркерами системного субклинического воспаления представляются вполне закономерными. Ранее связь контрастного усиления сосудистой стенки с уровнем СРБ наблюдали у больных с острым ишемическим инсультом [494].

Документированная нами связь ИУ с выраженностью нарушений углеводного обмена может быть отражением негативного влияния гипергликемии на сосудистый эндотелий [442], а также профиброгенного воздействия продуктов гликозилирования и окислительного стресса на структуру сосудистой стенки [12, 13, 76, 78, 79, 381]. Взаимосвязи ИУ с пульсовым давлением могут быть обусловлены баротравмой сосудистой стенки, приводящей к нарушению целостности эндотелиального барьера и к повышению проницаемости сосудистой стенки не только для продуктов гликозилирования [78, 381], но и для контрастного вещества [270].

Согласно современным представлениям, активное участие в процессах сосудистого повреждения, фиброгенеза, неоангиогенеза и повышения сосудистой проницаемости принимает лептин. С этих позиций становится понятной выявленная нами прямая связь накопления контраста в стенке почечных артерий с уровнем лептина.

Дополнительным фактором, связанным с накоплением контраста в сосудистой стенке, по данным нашего исследования, было повышение вариабельности АД. Патофизиологической основой этой взаимосвязи может быть установленная ранее связь вариабельности АД с сосудистой жесткостью [253] и симпатической гиперактивацией [51, 310, 363], которая, в свою очередь, тесно связана с иммунной системой [260] и процессами воспаления сосудистой стенки.

Клиническую значимость повышения ИУ отражают связи этого показателя с нарушением почечного кровотока, уменьшением объемов почек и расширением левого предсердия. Следует отметить, что данные по этому вопросу у больных РАГ в сочетании с СД до настоящего времени отсутствовали.

Подчеркнем, что уменьшение диаметра почечных артерий по данным МРТ также было связано с метаболическими и провоспалительными факторами, маркерами эндотелиальной дисфункции, повышением внутрисосудистого сопротивления. При этом ремоделирование почечных артерий было взаимосвязано со структурными изменениями почек и сердца, что вполне соответствует концепции кардио-ренальных взаимоотношений.

При исследовании особенностей эндотелиальной функции нами было установлено, что у больных с контролируемой АГ в сочетании с СД отмечались более низкие значения степени ЭЗВД, чем у лиц без СД. При этом частота нарушения периферической вазореактивности у больных СД была достаточно высокой и даже при адекватном контроле АД достигала 59%. Вполне очевидно, что более выраженное нарушение эндотелиальной функции у больных СД объясняется самостоятельным негативным влиянием гипергликемии. Молекулярные механизмы, связанные с нарушением функционального состояния сосудистого эндотелия, весьма многочисленны и включают нарушение метаболизма глюкозы, инсулинорезистентность, снижающую инсулин-стимулированный синтез оксида азота эндотелиальными и гладкомышечными клетками, низкоинтенсивное

воспаление, оксидативный стресс, активацию протеинкиназы С, митохондриальную дисфункцию, продукцию свободных жирных кислот и лептина, угнетающих синтез оксида азота и снижающих его биодоступность, а также протромботический статус и активацию некодируемых рибонуклеиновых кислот [442, 449, 493]. Развитие резистентности к антигипертензивной терапии и утрата контроля АД сопровождались прогрессирующим ухудшением сосудодвигательной функции эндотелия. Причиной тому могло быть взаимно отягощающее влияние длительно существующей АГ и метаболических расстройств [135, 371], несмотря на высокую частоту использования ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину, а также статинов и метформина, снижающих оксидативный стресс и низкоинтенсивное воспаление [409, 432, 442, 493]. Следует отметить, что ухудшение периферической вазореактивности при РАГ могло быть обусловлено не только более высоким уровнем АД, но и старшим возрастом и может дополнительно объяснять более высокую частоту периферического атеросклероза у этих пациентов [16]. Состояние эндотелий-независимой вазодилатации плечевой артерии во всех группах не имело значимых отличий, что могло быть обусловлено положительными эффектами сопутствующей терапии, в том числе антагонистами кальция, на гладкомышечную реактивность [258, 467].

Мы также провели сравнительный анализ состояния церебральной вазореактивности по результатам дыхательных проб у больных с контролируемой АГ в зависимости от наличия и отсутствия СД. Согласно нашим данным, реакция СМА на гиперкапнию, отражающая резерв вазодилатации, среди больных с контролируемой АГ при СД и без такового была сопоставимой. Нельзя исключить, что возможные различия были маскированы сопутствующей терапией статинами и блокаторами РАС, частота использования которых при диабете была существенно выше. По данным В. Fülesdi с соавторами, состояние цереброваскулярного резерва при СД в значительной степени зависит от продолжительности заболевания [200].

Так, при сравнении этого показателя у больных СД 2-го типа и здоровых добровольцев оказалось, что при длительности диабета менее 10 лет цереброваскулярный резерв в ответ на введение ацетазоламида был выше, чем в группе контроля. При этом снижение резерва отмечалось лишь у пациентов с более длительным течением СД. В этом контексте следует отметить, что у включенных в наше исследование больных СД с контролируемой АГ средняя продолжительность СД составляла около 6 лет, что также могло повлиять на результаты этого теста. Таким образом, при непродолжительном течении диабета чаще всего имеет место сохранный функциональный резерв, направленный на коррекцию метаболических потребностей мозговой ткани. Вместе с тем, по данным Е. Tchistiakova с соавторами [444], цереброваскулярная реактивность у пожилых больных АГ в сочетании с СД была хуже, чем у пациентов АГ без СД. Однако средняя продолжительность СД у этих пациентов превышала 10 лет, а средний возраст был более 70 лет, что не позволяет корректно сравнивать наши результаты.

Интересными представляются обнаруженные нами данные о том, что резерв вазоконстрикции и частота нормальной реакции на тест с гипокапнией у больных контролируемой АГ в сочетании с СД были выше, чем у пациентов без СД. Это может отражать более выраженный вазоконстрикторный потенциал, связанный с хронической гипергликемией, а также сохраненную чувствительность сосудистой стенки к вазоконстрикторным агентам.

Далее мы сравнили цереброваскулярную реактивность у больных СД в зависимости от качества контроля АД. Согласно полученным результатам, резистентный характер АГ при СД ассоциировался со значимым снижением резерва вазодилатации, а также уменьшением резерва вазоконстрикции и, соответственно, снижением общего цереброваскулярного резерва по сравнению с больными диабетом с контролируемой АГ. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что при длительном течении АГ и СД

происходит истощение цереброваскулярного резерва и «срыв» механизма ауторегуляции церебрального кровотока.

Документированная нами связь нарушений периферической и церебральной вазореактивности с поражением органов-мишеней в виде расстройств ликвородинамики, нарушения почечного кровотока и снижения фильтрационной функции почек у больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа соответствует данным о неблагоприятной прогностической роли эндотелиальной дисфункции [151, 487].

При сравнении уровня адипокинов, цитокинов, факторов роста и фиброгенеза у больных РАГ в зависимости от наличия и отсутствия СД нами были получены новые данные о том, что для больных диабетом характерны более высокие значения ФНО- $\alpha$  и более низкий уровень адипонектина, чем у пациентов без СД. Это косвенно указывает на более высокую активность субклинического воспаления и более выраженный адипокиновый дисбаланс. Следует отметить, что хроническому низкоинтенсивному воспалению придается существенное значение в атерогенезе, механизмах формирования АГ и поражения органов-мишеней [296, 347]. При этом адипонектин обладает антиатерогенными, противовоспалительными свойствами [187], а также защитными эффектами в отношении сосудистого эндотелия [77]. Кроме того, доказана связь низкого содержания адипонектина с повышением сосудистой жесткости, развитием ГЛЖ и АГ [67, 394]. Поэтому документированные нами ассоциации СД с более высокими значениями пульсового АД, тесно связанного с сосудистой жесткостью, а также выраженностью каротидного атеросклероза, по сравнению с больными без СД, могли быть следствием большей активности хронического субклинического воспаления и адипокинового дисбаланса.

Отсутствие различий по уровню лептина, скорее всего, обусловлено сопоставимой частотой абдоминального ожирения, тогда как возможные различия по уровню резистина, АДМА, факторов роста и фиброза могли быть маскированы плейотропными эффектами сопутствующей терапией

метформинном, а также более высоко частотой приема статинов больными СД. Кроме того, сопоставимо высокая частота повышения ММП-9 у больных РАГ с наличием и отсутствием СД частично могла быть связана с высоким процентом лиц с ожирением в обеих группах, которое вносит самостоятельный вклад в увеличение уровня ММП-9 [389]. Таким образом, наша гипотеза о возможном различии активности ММП и их ингибиторов, а также факторов роста у больных РАГ с наличием СД и без такового не нашла своего подтверждения. Мы не смогли сравнить наши данные с работами других ученых по причине отсутствия аналогичных исследований.

В ходе нашего исследования мы изучили особенности показателей суточного мониторирования АД у больных резистентной и контролируемой АГ в зависимости от наличия СД. Согласно нашим данным, при РАГ больные СД отличались от пациентов без СД более высокими значениями пульсового АД в результате снижения ДАД. Аналогичные различия по уровню пульсового АД имели место и при контролируемой АГ, но распространялись только на дневные показатели. Отсутствие различий паттернов суточных профилей АД, скорее всего, связано с тем, что для контроля АД при РАГ необходимо использование большого количества препаратов, в том числе в вечернее время. Однако при контролируемой АГ значимых различий нарушенного суточного ритма АД также выявлено не было. Безусловно, обращала на себя внимание очень высокая частота нарушения суточного ритма АД, достигающая 78% при РАГ и более 50% при контролируемой АГ.

Что касается более низких показателей вариабельности ЧСС у лиц с СД при РАГ, то это может быть проявлением диабетической кардиальной автономной нейропатии, частота которой по литературным данным у больных СД 2-го типа достигает 73%, а ее наличие ассоциируется с повышенной смертностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями и поражением почек [9]. Обращало на себя внимание и то, что при контролируемой АГ у больных СД отмечалась более высокая вариабельность

САД по сравнению с лицами без диабета, несмотря на более частый прием бета-блокаторов. Указанные различия могут косвенно свидетельствовать о более высокой симпатической активности при СД [51, 310].

Таким образом, результаты нашего исследования позволили получить новые сведения о характере поражения органов-мишеней у больных СД с контролируемой и резистентной АГ и о связи ранних структурных изменений с клиническими и инструментально-лабораторными данными у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа. Следует отметить, что полученные нами результаты имеют несомненную значимость, поскольку установление медиаторов, вовлеченных в развитие и прогрессирование поражения органов-мишеней, может нести в себе новые перспективы лечения этих пациентов.

Учитывая значимую роль симпатической гиперактивации в патогенезе АГ [10] и формирования её резистентных форм, симпатическая ренальная денервация стала многообещающей терапевтической опцией [235, 411]. Согласно накопленным данным, эта процедура локального воздействия на один из компонентов СНС позволяет существенно снизить АД у значительной части больных не только с РАГ [11, 18, 44, 74, 97, 179, 274, 439, 440], но даже у пациентов, не принимающих антигипертензивную терапию вовсе [110, 451].

Результаты нашей работы продемонстрировали выраженное и устойчивое в течение двух лет наблюдения снижение АД, независимо от половой принадлежности и наличия изолированной систолической АГ. Следует отметить, что данные литературы по вопросам эффективности ренальной денервации в зависимости от пола и характера АГ весьма противоречивы. Так, по результатам глобального регистра SYMPPLICITY [306] лучший ответ на ренальную денервацию наблюдался у мужчин, а по данным Л. И. Гапон с соавторами [17], напротив, у женщин. Аналогичная неопределенность имеет место и в вопросе эффективности вмешательства при изолированной систолической АГ. Наши данные согласуются с

результатами глобального регистра SYMPLICITY [305], в котором антигипертензивный ответ на ренальную денервацию у пациентов с изолированной систолической АГ и комбинированной систоло-диастолической АГ также был сопоставимым. Однако в рандомизированном исследовании SYMPLICITY HTN-3 у лиц с изолированной систолической АГ степень снижения АД после ренальной денервации была почти в 2 раза слабее [305], чем при комбинированной АГ. Схожие данные были получены S. Ewen с соавторами [183]. Предполагается, что менее выраженный ответ на ренальную денервацию у больных изолированной систолической АГ может быть связан с повышением сосудистой жесткости и меньшей возможностью обратного сосудистого ремоделирования. Кроме того, с возрастом происходит снижение симпатической активности и уменьшение ее роли в патофизиологии повышения АД [180]. Однако в этом контексте весьма интересны результаты исследования DENRTH, оценивавшего степень кальцификации стенки аорты по данным компьютерной томографии. Согласно этому исследованию, у 20% больных с изолированной систолической АГ кальцификация аорты отсутствовала, тогда как у большинства пациентов с КТ-признаками кальциноза аорты (70%) АГ имела систоло-диастолический характер [139]. Таким образом, кальцификация сосудистой стенки и изолированная систолическая АГ не всегда эквивалентны. В нашем исследовании после ренальной денервации происходило существенное снижение пульсового АД, что может отражать некоторую степень уменьшения сосудистой жесткости. Следует отметить, что повышение сосудистой жесткости тесно связано с сосудистым старением, а её снижение в настоящее время рассматривается в качестве одной из целей антигипертензивного лечения [33]. Вместе с тем изменение упруго-эластических свойств артериальной стенки – важный, но не единственный механизм развития РАГ [450]. Как известно, существенное значение в патогенезе РАГ, особенно при СД, придается избыточному удержанию натрия и воды вследствие симпатической гиперактивации и

структурно-функциональных изменений почек. Дополнительными путями задержки жидкости при СД служат повышенная экспрессия генов ангиотензиногена в почечной ткани [503], активация экспрессии транспортеров натрия в дистальных отделах нефрона [429] и глюкозо-натриевого ко-транспортера 2-го типа в его проксимальном сегменте [383], а также развитие вторичного гиперальдостеронизма вследствие альдостерон-стимулирующего действия адипоцитов [211]. Следует отметить и то, что гиперурикемия, характерная для больных СД, также усиливает реабсорбцию натрия и воды [341]. Поэтому антигипертензивный эффект вмешательства у больных СД может быть следствием сочетанного влияния процедуры как на сосудистую жесткость, так и на объем-зависимый механизм повышения АД. Таким образом, высокая степень вовлеченности задержки жидкости в патофизиологию повышения АД принципиально отличает РАГ у больных с СД от пациентов без нарушений углеводного обмена, в том числе при изолированной систолической АГ. Именно поэтому проведение ренальной денервации у больных СД представляется патофизиологически обоснованным. Более того, пациенты с изолированной систолической АГ в сочетании с диабетом, в отличие от таковых без диабета, могут получать большую пользу от ренальной денервации вследствие очень весомого вклада объем-зависимых механизмов повышения АД.

Что касается достижения первичной конечной точки, то частота респондеров (лиц со снижением САД-24 на 10 и более мм рт. ст.) в течение всего периода наблюдения в нашем исследовании оставалась стабильной и составляла около 50%. Ответ на ренальную денервацию зависел от исходного уровня АД, в связи с чем респондеры закономерно отличались от нереспондеров более высокими изначальными показателями САД, однако это было справедливо лишь для среднесуточного, но не офисного АД. Через 2 года после ренальной денервации зависимость ответа от исходных показателей САД снижалась, что могло быть обусловлено не только уменьшением количества больных, но и влиянием на эффективность

процедуры дополнительных факторов. К одному из них можно отнести тенденцию к более частому приему антагонистов кальция у нереспондеров ( $p=0,06$ ). Это соответствует результатам исследования SYMPPLICITY HTN-3 [251], согласно которому прием вазодилататоров снижал антигипертензивный ответ на вмешательство. Ассоциация более выраженного двухлетнего ответа на процедуру с исходно более высокой вариабельностью АД может косвенно свидетельствовать о более высоком симпатическом тоне у этих пациентов как потенциальной мишени для ренальной денервации. Следует заметить, что документированное в других исследованиях одновременное снижение АД и уменьшение мышечной симпатической активности [410] подтверждает тесную связь антигипертензивного и симпатолитического эффектов вмешательства.

Как уже обсуждалось ранее, одной из причин более высокого уровня АД у респондеров, по нашим данным, могла быть задержка жидкости в организме, о чем свидетельствует меньшее количество выделяемой за сутки мочи в группе респондеров. В настоящее время установлено, что пациенты с РАГ более чувствительны к соли, чем лица с контролируемой АГ. Так, в одном из исследований было установлено, что у больных РАГ ограничение приема поваренной соли приводило к уменьшению средних значений офисного АД на  $-23/-9$  мм рт. ст. [373]. Поэтому коррекция солевых привычек и увеличение дозы диуретиков либо замена их на более эффективные является неотъемлемой стратегией лечения АГ. Принимая во внимание эти положения, в нашем исследовании пациентов направляли на ренальную денервацию не менее чем через полгода после изменения образа жизни (в том числе ограничения приема поваренной соли) и коррекции доз диуретиков. Таким образом, применительно к нашим результатам можно сделать вывод о том, что у респондеров, несмотря на прием диуретиков, исходно имел место сниженный диуретический ответ. Это может свидетельствовать о так называемой резистентности к диуретиками и отражать высокую степень симпатической гиперактивации. Поэтому

ренальная денервация у этих пациентов имела «точку приложения», и наше исследование впервые показало, что пациенты с меньшим диурезом (менее 1,5 л в день) были лучшими кандидатами для данной процедуры.

Кроме того, по данным линейного регрессионного анализа, значимыми факторами, влияющими на вероятность положительного ответа на вмешательство, были не только показатели АД, но и маркеры симпатической активности (концентрация метанефринов в суточной моче, вариабельность САД) и сосудистой жесткости (концентрация ТИМП-1 в плазме крови). Наша работа стала одной из первых, показавших роль биохимического маркера фиброза – тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (ТИМП) 1-го типа – в качестве предиктора ответа на ренальную денервацию. Как известно, в механизмах повышения сосудистой жесткости большое значение имеет избыточное накопление внеклеточного матрикса. При этом ММП, являющиеся протеолитическими ферментами, ответственны за деградацию внеклеточного белка [21, 45]. Поэтому снижение их активности либо нарушение равновесия между активностью ММП и активностью их ингибиторов может приводить к увеличению продукции интерстициального компонента сосудистой стенки. Эти изменения при АГ зачастую носят адаптивный характер, являясь следствием длительного воздействия высокого внутрисосудистого давления, однако со временем приводят к формированию устойчивости АГ к антигипертензивной терапии. Более того, выраженные структурные изменения сосудов могут ограничивать возможности ренальной денервации, и обнаруженная нами ассоциация повышения активности ТИМП со значимым снижением эффективности ренальной денервации служит тому подтверждением. Вместе с тем, исходно более высокая степень хронического низкоинтенсивного воспаления, как по данным лабораторных тестов, так и по результатам оценки индексов усиления в стенке почечных артерий, в нашем исследовании ассоциировалась с более выраженной антигипертензивной эффективностью ренальной денервации. Ранее D. Lang и соавторы [280] сообщали о том, что предиктором ответа на вмешательство

было повышение уровня другого цитокина – интерлейкина 6. Поскольку согласно современным представлениям активность субклинического воспаления тесно связана с СНС [260], пациентов с более высокой степенью субклинического низкоинтенсивного воспаления также можно рассматривать как лучших кандидатов для ренальной денервации.

С учетом того, что существенную роль в развитии РАГ играет нейрогормональная активация, важным результатом нашего исследования было существенное и стабильное в течение двух лет после ренальной денервации снижение концентрации в сыворотке крови активного ренина и альдостерона, что могло быть одним из ключевых механизмов снижения АД. Накопленные к настоящему времени данные, касающиеся изменения активности компонентов РААС после ренальной денервации, достаточно противоречивы. Так, в ряде экспериментальных [238, 240, 289, 294, 483, 505, 506] и краткосрочных клинических работ [85, 476, 479, 496] после ренальной денервации отмечалось значимое снижение уровней ангиотензина II, ренина и альдостерона, тогда как другие авторы сообщали об отсутствии таких эффектов [184, 185]. В то же время некоторые исследователи наблюдали снижение после денервации альдостерона, но не ренина [85, 474], тогда как в экспериментальной работе Т. Katayama с соавторами, напротив, было документировано снижение уровня ренина при отсутствии изменения экскреции альдостерона [256]. Тем не менее, в настоящее время всё шире обсуждается вопрос о том, что ренальная денервация может стать альтернативной опцией лечению антагонистами альдостерона [223], учитывая их сопоставимые нейрогормональные и антигипертензивные эффекты [391], а также низкую приверженность к лечению спиронолактоном [313] вследствие достаточно высокой частоты побочных эффектов [392].

Как известно, альдостерон активно регулирует водно-солевой обмен, участвуя в механизмах задержки жидкости [201], поэтому закономерным было документированное нами увеличение суточного диуреза и суточной экскреции натрия с мочой. Ранее увеличение натрийуреза наблюдали в

краткосрочных клинических [190, 378] и экспериментальных работах [256]. Тем не менее, есть данные и об отсутствии изменения натрийуреза после ренальной денервации [202]. Согласно современным представлениям о патофизиологии АГ, основанным на фундаментальных исследованиях А. Гайтона и его коллег [220], долгосрочное повышение АД без удержания почками жидкости и увеличения внутрисосудистого объема невозможно. Влияние симпатической активации на задержку почками жидкости реализуется воздействием на 3 типа адренорецепторов: 1) стимуляцию альфа-1а-адренорецепторов гладкомышечных клеток в стенках почечных артерий, вызывающих вазоконстрикцию и снижение почечного кровотока; 2) стимуляцию  $\alpha 1\beta$ -адренорецепторов базолатеральной мембраны эпителиальных клеток проксимальных и дистальных почечных канальцев, петли Генле и собирательных трубок, повышающих реабсорбцию Na; 3) активацию  $\beta 1$ -адренорецепторов юстагломерулярных клеток, повышающую секрецию ренина с последующим увеличением уровня ангиотензина II, активирующего реабсорбцию натрия и воды как напрямую, так и опосредованно через повышение секреции альдостерона [156, 157]. Ранее G. F. DiVona доказал, что стимуляция почечного симпатического нерва сопровождается увеличением секреции ренина, канальцевой реабсорбции натрия и антинатрийурезом [156]. Закономерно, что при снижении симпатической активности происходит вазодилатация, снижение секреции ренина и усиление натрийуреза [157], а также восстановление механизмов прессорного натрийуреза – естественного механизма снижения АД [72]. Считается, что именно улучшение почечной перфузии и восстановление прессорного натрийуреза имеет наибольшее значение для реализации антигипертензивного эффекта ренальной денервации [246]. Результаты нашей работы, документировавшие устойчивое в течение двух лет наблюдения увеличение диуреза и натрийуреза после ренальной денервации, служат подтверждением данной концепции.

Что касается выявленного нами повышения экскреции норметанефринов

через 2 года после вмешательства, теоретически возможно предположить, что это могло быть отражением механизма обратной связи между АД и активностью СНС. Вместе с тем, повышение экскреции норметанефринов в большинстве случаев не выходило за пределы нормальных значений, а доля больных с повышенным уровнем этого показателя существенно не изменилась. Наши данные противоречат результатам экспериментальных [286, 287, 491] и краткосрочных клинических (до 6 месяцев) работ [85, 129, 185], документировавших снижение норэпинефринов после ренальной денервации. Однако в этих исследованиях норэпинефрины измеряли не в моче, а в плазме крови [129, 287, 289] либо путем определения почечных спилловеров норэпинефрина [491]. В то же время наши данные соответствуют результатам клинического исследования у больных РАГ, проведенного Н. С. Patel и соавторами [366], в котором значимого изменения уровня норэпинефринов ни в плазме крови, ни в моче через год после ренальной денервации отмечено не было. Следует заметить, что определение спилловеров норэпинефрина в почках служит наиболее точным отражением их симпатической активности, поскольку содержащиеся в моче катехоламины представляют собой алгебраическую сумму катехоламинов, поступающих из мозгового вещества надпочечников (их доля очень мала и в среднем составляет 2%), тканей (из почек – около 25%, из сердца – не более 2–3%) и гормонов, синтезируемых в центральной нервной системе [180]. Поэтому информация от образцов мочи и плазмы не может отражать региональную симпатическую активность почек. Что касается кинетики катехоламинов, то она достаточно сложна и начинается от трансмиттеров симпатических нервов (при этом в симпатических синусах возможна их рециркуляция), существенно зависит от нейронального и экстранейронального метаболизма, а также эффекта гемодилюции. Тем не менее, определение катехоламинов в моче по-прежнему остается наиболее доступным лабораторным методом оценки симпатической активности.

Еще одной важной находкой нашего исследования стало отсутствие изменения уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) после ренальной денервации, даже в случае достаточного антигипертензивного ответа. Это в целом соответствует сообщениям Н. С. Patel по результатам одного года наблюдения [366]. Как известно, мозговой натрийуретический пептид, несмотря на своё название, синтезируется кардиомиоцитами желудочков. Стимулом для его продукции служит механическое растяжение кардиомиоцитов, а его физиологическое действие заключается в расширении приносящих артериол почечных клубочков, что сопровождается повышением внутриклубочкового давления, увеличением клубочковой фильтрации, а также уменьшением реабсорбции натрия и воды, в том числе за счет ингибирующего влияния на РААС. Все эти механизмы направлены на усиление диуреза с целью компенсации волемиической нагрузки на сердце, что при АГ должно сопровождаться снижением АД. Учитывая роль задержки жидкости в механизмах долгосрочного повышения АД, мы предполагали, что у больных РАГ уровень этого пептида будет повышен, а после ренальной денервации должно произойти его снижение. Однако в нашем исследовании повышенный уровень BNP имел место лишь у трети больных, и значимого уменьшения доли больных с повышенным содержанием этого гормона в течение двух лет после вмешательства мы не наблюдали. Это противоречит результатам мета-анализа 2018 г., в котором по данным обсервационных клинических исследований через 6 месяцев после ренальной денервации отмечалось снижение BNP [481]. В ряде экспериментальных исследований также наблюдали снижение плазменной концентрации BNP, в частности у животных с моделью хронической перегрузкой объемом [286] и сердечной недостаточностью [290]. Однако по данным Q. Zhao и его коллег [506] в отсутствии сердечной недостаточности ренальная денервация не оказывала существенного влияния на уровень этого нейропептида. Это может свидетельствовать о меньшей степени вовлеченности натрийуретических

пептидов в регуляцию АД и водного баланса при сохранной систолической функции, без выраженной гиперволемии.

Помимо основной цели антигипертензивной терапии в виде снижения АД, у больных СД очень важной задачей является коррекция других кардиоваскулярных и метаболических факторов риска. Наличие противовоспалительных эффектов ренальной денервации относится к одним из активно изучаемых вопросов в связи со значимой ролью хронического субклинического воспаления в повышении активности симпатoadреналовой системы, развитии АГ и поражении органов-мишеней [347]. Нами было установлено существенное снижение уровня СРБ через год после вмешательства, что соответствует ряду опубликованных ранее исследований [164, 173, 404]. Тем не менее, наша работа впервые документировала противовоспалительные эффекты ренальной денервации у селективной группы больных РАГ, ассоциированной с СД. Вполне вероятно, что уменьшение продукции этого цитокина, способного повышать экспрессию рецепторов АПІ в мышечном слое сосудистой стенки [425], могло быть дополнительным механизмом снижения АД. В соответствии с современной стратегией таргетного воздействия на субклиническое воспаление с целью снижения кардиоваскулярного риска [484] наши результаты, безусловно, важны.

Поскольку адипокины в настоящее время стали рассматриваться в качестве новых «игроков» в развитии РАГ [187, 188], отмеченное нами существенное снижение уровня такого адипокина, как ФНО- $\alpha$ , представляется клинически значимым. Отнесение ФНО- $\alpha$  к семейству адипокинов связано с его продукцией не только макрофагами, но и жировыми клетками [77]. Характерно, что его действие не ограничивается провоспалительными эффектами. Во-первых, было установлено, что ФНО- $\alpha$  обладает способностью стимулировать транскрипцию ренина в клетках юкстагломерулярного аппарата почек, а также повышать чувствительность рецепторов к АПІ [77], что сопровождается симпатической гиперактивацией

и возрастанием уровня АД. Во-вторых, ФНО- $\alpha$  может приводить к повышению АД вследствие активации процессов нейровоспаления [271] и повышения центральной симпатической активности. При этом стимулирование симпатических центров в головном мозге возможно в результате прямой диффузии ФНО- $\alpha$  из циркулирующей крови через гематоэнцефалический барьер либо локальной гиперпродукции этого цитокина микроглией [271]. Примечательно, что ингибирование или удаление микроглии существенно уменьшало продукцию ФНО- $\alpha$  и нейровоспаление, сопровождалось снижением симпатического возбуждения и снижением уровня АД [271], поэтому уменьшение уровня ФНО- $\alpha$  может приводить к антигипертензивному эффекту. С другой стороны, ослабление симпатической гиперактивации жировой ткани может быть одним из механизмов подавления секреции этого цитокина, т. к. его продукция регулируется активностью  $\alpha$ 2- и  $\beta$ - рецепторов норадренергических нервных окончаний [441]. В ряде работ было показано, что подавление симпатического тонуса при использовании альфа- и бета-блокаторов [441], а также после ренальной денервации [501] сопровождалось снижением продукции ФНО- $\alpha$ . Поскольку ФНО- $\alpha$  снижает чувствительность тканей к инсулину на уровне рецепторного аппарата [330, 356], уменьшение его продукции могло быть одним из механизмов ослабления инсулинорезистентности и улучшения гликемического контроля.

Повышение адипонектина, которое мы наблюдали в своем исследовании, также может быть отнесено к благоприятным эффектам ренальной денервации, т. к., в противоположность другим адипокинам, он улучшает чувствительность тканей к инсулину и контроль гликемии, а также оказывает антиатерогенные и противовоспалительные эффекты [77, 187]. Кроме того, адипонектин препятствует повреждению эндотелиального слоя сосудистой стенки и стимулирует продукцию оксида азота [77], а его низкое содержание ассоциируется с повышением сосудистой жесткости, с ГЛЖ и АГ [67, 394]. В связи с этим повышение адипонектина может быть самостоятельной целью

кардиоваскулярного лечения и профилактики. Полученные нами результаты об увеличении продукции адипонектина после ренальной денервации согласуются, в частности, с ранее опубликованными данными M. Schlaich с коллегами [404] и N. Eikelis с соавторами [173]. Вполне закономерно, что повышение адипонектина не зависело от степени антигипертензивного ответа на вмешательство, что свидетельствует о самостоятельном благоприятном эффекте ренальной денервации в отношении адипонектина. Следует отметить, что одним их механизмов возрастания уровня адипонектина может быть снижение продукции альдостерона, ингибирующего синтез адипонектина [77].

Примечательно, что изменение уровня адипокинов происходило в отсутствие уменьшения объемов жировой ткани, т. к. окружность талии и ИМТ у наших пациентов остались неизменными. Это может свидетельствовать о независимом адипокин-модулирующем эффекте вмешательства.

Интересной, однако трудно интерпретируемой находкой нашего исследования стало увеличение уровня циркулирующего лептина через год после ренальной денервации. Это противоречит результатам N. Eilelis с соавторами [173], которые не наблюдали изменения этого адипокина через 3 месяца после вмешательства, что могло быть обусловлено коротким сроком наблюдения. Возможным механизмом повышения уровня лептина могла быть реализация отрицательной обратной связи в ответ на снижение симпатического тонуса, т. к. между СНС и лептином существуют двунаправленные регуляторные связи. Суть этих связей заключается в том, что лептин стимулирует симпатическую активность, а повышение уровня катехоламинов подавляет продукцию лептина. Поэтому снижение симпатического тонуса может сопровождаться уменьшением ингибирующих влияний катехоламинов на продукцию лептина и повышением лептинемии. Как известно, физиологическая роль лептина заключается в регуляции потребления пищи в зависимости от имеющихся запасов энергетических

затрат, таким образом, он обладает анорексигенным действием [75]. Усиление симпатической активности в бурой жировой ткани, надпочечниках, почках и скелетных мышцах ускоряет катаболические процессы, стимулирует расход энергии, а в норме может быть дополнительным механизмом снижения гликемии и массы тела. Поэтому вполне закономерно, что отсутствие гормона или рецепторов к нему сопровождается неконтролируемым аппетитом и ожирением. Однако следует признать, что патофизиологические эффекты лептина до настоящего времени остаются малоизученными, и его влияние на уровень АД, сердечно-сосудистую систему и состояние углеводного обмена достаточно неоднозначно, особенно при лептинорезистентности. Так, ранее было установлено, что лептин по-разному влияет на уровень АД у мышей с нормальной массой тела и с ожирением, и если у первых введение лептина приводит к росту АД, то при ожирении оно, напротив, сопровождается снижением АД и массы тела [77]. Важно, что лептин может увеличивать продукцию оксида азота, вызывать вазодилатацию и повышать чувствительность тканей к инсулину [102]. В остром эксперименте его введение сопровождалось увеличением натрийуреза и снижением АД, что служит подтверждением преобладания вазодилатации над симпатизирующим эффектом лептина. Усиление натрийуреза после введения лептина авторы связывали с диуретическими эффектами эндогенного оксида азота, ингибирующего реабсорбцию натрия в большинстве канальцевых сегментов вследствие снижения активности Na/K-АТФ-азы. Вместе с тем, были ли эти эффекты связаны с индукцией высвобождения оксида азота, либо они были результатом прямого воздействия на лептиновые рецепторы, остается неизвестным. Интересно, что краткосрочный натрийуретический эффект лептина существенно ослабевал у тучных крыс и даже отсутствовал при спонтанной гипертензии. Это может свидетельствовать об определенной степени периферической резистентности к лептину как в результате «даун-регуляции» лептиновых рецепторов почек, обусловленной гиперлептинемией, так и вследствие

активного противодействия антинатрийуретических механизмов гиперсимпатикотонии, которая могла преодолевать опосредованный лептином натрийурез. Вместе с тем, следует отметить, что хроническая гиперлептинемия, напротив, способна уменьшать натрийурез и почечную экскрецию оксида азота, что связано с лептинорезистентностью и вторичной активацией симпатических нервов почек [102], а также может повышать АД [331], что также обусловлено стимуляцией СНС. Таким образом, действие лептина на АД может представлять собой достаточно яркий пример избирательной резистентности в виде сохранения вызванного гиперлептинемией повышения АД и сердечно-сосудистых / почечных симпатических реакций и полного ослабления аноректического, стимулирующего продукцию оксида азота и диуретического эффектов. Поэтому клинические последствия выявленного нами феномена повышения лептинемии на фоне подавления симпатической активности, несомненно, интересны и требуют дальнейшего изучения.

Что касается уровней таких адипокинов, как резистин и ИЛ-6, то мы не выявили существенного изменения их содержания в крови после вмешательства. Вместе с тем, в ряде работ сообщалось о том, что ренальная денервация сопровождается снижением уровня ИЛ-6 [164, 280]. Что касается резистина, то N. Eikelis с соавторами также не обнаружили его изменения после ренальной денервации [173]. Возможной причиной тому могли быть исходно нормальные значения резистина у большинства больных, а также прием всеми больными статинов, снижающих уровень этого адипокина [243].

Учитывая роль симпатической гиперактивации в нарушении углеводного обмена, можно предположить, что снижение симпатического тонуса теоретически должно сопровождаться улучшением гликемического контроля. Тем не менее, имеющиеся к настоящему времени сведения, касающиеся изменения состояния углеводного обмена после ренальной денервации, немногочисленны и весьма противоречивы. Так, в ряде работ на небольших неселективных группах больных сообщалось об улучшении

гликемического статуса после этой процедуры [48, 250, 303, 490], однако есть данные, не подтвердившие такого эффекта после ренальной денервации у больных РАГ, независимо от наличия или отсутствия СД [93, 317, 326]. Вместе с тем, авторы признают, что их исследования были ограничены отсутствием возможности оценить полноту ренальной денервации, а также приверженность к антигипертензивной и сахароснижающей терапии, что на самом деле для большинства исследований представляет большую проблему. В нашей работе через 6 месяцев наблюдения документировано значимое снижение уровня гликированного гемоглобина и базальной гликемии, при этом благоприятное влияние на состояние углеводного обмена в большей степени реализовывалось при снижении САД  $\geq 10$  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; периферическую вазодилатацию при снижении стимуляции альфа-адрено-рецепторов; увеличение утилизации глюкозы и переключение кровотока с висцеральных тканей (инсулин-резистентных) на скелетные мышцы (инсулин-чувствительных). Все эти эффекты, в свою очередь, способствуют ослаблению инсулин-стимулированной симпатической активации. В другой работе авторы сообщали об уменьшении глюконеогенеза в денервированной почке после односторонней ренальной денервации у свиней [108], при этом, как известно, в норме у человека до 30% глюконеогенеза происходит в почках. В экспериментальной работе К. Rafiq с коллегами было установлено, что дополнительным механизмом улучшения гликемического контроля после ренальной денервации служит супрессия глюкозо-натриевого контранспортера 2-го типа в почках (SGLT2) и увеличение глюкозурии [383]. Ранее возможность улучшать гликемический контроль была описана для таких симпатолитических препаратов, как моксонидин и карведилол [47, 497]. Согласно нашим результатам, через год после вмешательства изменения

HbA<sub>1c</sub> стали носить разнонаправленный характер в виде уменьшения его уровня у респондеров и дальнейшего увеличения при отсутствии адекватного снижения АД. Таким образом, достигнутое ранее снижение HbA<sub>1c</sub> через год наблюдения сохранялось лишь у респондеров и ускользало при недостаточном ответе на вмешательство. Это явление могло быть результатом продолжающегося негативного влияния повышенного уровня АД на состояние углеводного обмена [135]. Кроме того, через год аналогичный характер изменений мы наблюдали и в отношении постпрандиального инсулина и С-пептида, а также НОМА-индекса. Прямой взаимосвязи уменьшения HbA<sub>1c</sub> со степенью антигипертензивного эффекта отмечено не было, что может свидетельствовать о самостоятельном положительном влиянии снижения симпатического тонуса на углеводный обмен. При этом уменьшение продукции ФНО- $\alpha$ , альдостерона и повышение синтеза адипонектина могут быть дополнительными факторами улучшения углеводного обмена [330, 356].

Тем не менее, данные результаты не позволяют однозначно судить о динамике состояния углеводного обмена и делать выводы о неустойчивости эффекта в отдаленном периоде, учитывая зависимость уровня гипергликемии от множества дополнительных факторов, включая приверженность к сахароснижающей терапии и диетические погрешности. Нельзя исключить, что, несмотря на снижение пульсового АД, оно, тем не менее, в большинстве случаев превышало диапазон нормальных значений, составляя в среднем 70 мм рт. ст., что могло ограничивать благоприятные эффекты снижения симпатического тонуса. Данное предположение основано на том, что сохранение повышенной трансмиссии пульсовых волн на микрососудистое русло поджелудочной железы, которая характеризуется относительно высокой реваскуляризацией, может усугублять ее микрососудистую дисфункцию и функциональную недостаточность [135]. Вместе с тем, безусловно, возможна и обратная взаимосвязь между сохранением

повышенного уровня гликемии и отсутствием снижения пульсового давления.

Недостаточно изученными и весьма противоречивыми до настоящего времени остаются также вопросы влияния ренальной денервации на уровень матричных металлопротеиназ и их ингибиторов, вовлеченных в процессы фиброгенеза. Так, по сообщениям X. X. Zheng с соавторами, у крыс, перенесших острый инфаркт миокарда, после ренальной денервации имело место повышение уровня ТИМП-1 и снижение ММП 2-го и 9-го типов, что благоприятно отражалось на процессах восстановительного ремоделирования сердечной мышцы [507]. Аналогичные результаты получены L. Wang с соавторами, наблюдавшими уменьшение экспрессии ММП-2 и ММП-9 у собак с моделью инфаркта миокарда после ренальной денервации [479]. В противоположность этим работам, O. C. Dörr с соавторами сообщали о повышении уровней ММП у больных РАГ через 6 месяцев после ренальной денервации [164]. При всем этом данные о характере изменения ММП после ренальной денервации у больных РАГ, ассоциированной с СД, в том числе в отдаленном периоде, до настоящего времени отсутствовали.

Проведённое нами исследование позволило выявить значимое снижение уровня ММП-9 у больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа через 2 года после вмешательства, но только среди респондеров. Как уже обсуждалось ранее, повышение уровня матричных металлопротеиназ у больных РАГ в условиях сердечно-сосудистого ремоделирования и снижения внутриорганного кровотока может носить компенсаторный характер и направлено на коррекцию гемодинамических расстройств, улучшение тканевой перфузии и кислородного обеспечения. Этот процесс осуществляется путем участия металлопротеиназ в деградации коллагена IV типа, главного компонента базальных мембран, а также и других типов коллагенов (V, VII и X). Данной концепции соответствуют описанные нами в разделах 4.1 и 4.3 исходные взаимосвязи более высоких уровней ММП 2-го и 9-го типов с менее

выраженными нарушениями почечной гемодинамики и функции почек, а также структурно-функционального состояния сердечной мышцы. Поэтому документированное нами снижение уровня ММП-9 у респондеров через 2 года наблюдения было вполне ожидаемым и могло происходить по механизму отрицательной обратной связи. Согласно этой связи уменьшение гемодинамической нагрузки на сосуды при достаточной степени снижения АД и периферической вазодилатации уже не требует подключения протеолитических систем с целью улучшения тканевого кровотока и поэтому сопровождается снижением продукции ММП. Относительно поздний срок реализации этого эффекта, наступивший только через 2 года после вмешательства, может свидетельствовать о замедленных темпах обратного сосудистого ремоделирования у больных СД на фоне длительно существующей АГ. Изменения уровня ММП-2 и ТИМП, а также соотношения ТИМП-1/ММП2 и ТИМП-1/ММП-9 мы не наблюдали, что может отражать достаточную сложность механизмов участия этих маркеров фиброза в патофизиологии сердечно-сосудистого ремоделирования в зависимости от коморбидной патологии, уровня АД и симпатической активности.

В ходе нашего исследования также были получены приоритетные знания, касающиеся влияния ренальной денервации на состояние эндотелиальной функции в селективной группе пациентов РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа. Полученные нами данные об улучшении периферической вазореактивности у большинства больных может иметь существенное клиническое значение, поскольку снижение ЭЗВД при РАГ относится к предикторам неблагоприятного кардиоваскулярного прогноза [216, 245, 318, 386, 495] и немой ишемии миокарда [328]. Важно отметить, что улучшение периферической вазореактивности связано со снижением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [207].

Отсутствие изменений церебральной вазореактивности через 6 месяцев после ренальной денервации в нашем исследовании могло быть обусловлено

продолжающимся негативным влиянием метаболических факторов риска, но, скорее всего, свидетельствует о низкой обратимости сформировавшихся структурно-функциональных нарушений сосудистой стенки на фоне гипергликемии и длительно существующей неконтролируемой АГ. С другой стороны, отсутствие дальнейшего ухудшения цереброваскулярной реактивности, несмотря на значимое снижение АД в условиях сдвига ауторегуляции мозгового кровотока в сторону более высоких значений АД, может подтверждать безопасность ренальной денервации для церебрального кровотока. Тем не менее, ранее сообщалось об улучшении периферической вазореактивности у больных РАГ [358], что авторы связывали со снижением пульсации капиллярного кровотока и уменьшением напряжения сдвига на сосудистую стенку. Однако в данном исследовании количество больных СД было небольшим, а отдельный анализ среди этих пациентов не проводился, что затрудняет сопоставление этих работ с нашими данными.

Что касается АДМА, его значимого изменения после ренальной денервации мы не наблюдали, что соответствует данным G. Grassi с соавторами [214], а также Л. С. Коростовцевой с коллегами [272]. Как известно, АДМА является эндогенным ингибитором синтазы оксида азота [460], поэтому его повышение может лимитировать благоприятные эффекты оксида азота в отношении сосудистого эндотелия. В настоящее время АДМА признается одним из маркеров эндотелиальной дисфункции, а возрастание его уровня связывают с неблагоприятным кардиоваскулярным прогнозом [509]. Вместе с тем, следует признать, что этиологическая роль АДМА до конца не ясна, и вопрос о том, служит он причиной или следствием развития сердечно-сосудистых заболеваний, остается открытым [214]. Кроме того, убедительные данные о взаимосвязи АДМА с клиническими эффектами лечения АГ до сих пор отсутствуют.

Наша работа стала одной из первых, оценивших влияние ренальной денервации на мозговой кровоток и структуру головного мозга у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа. Накопленные к настоящему времени

сведения о церебропротективных возможностях антигипертензивного лечения свидетельствуют о том, что степень их реализации может существенно зависеть от исходной выраженности АГ. Так, у больных контролируемой АГ в сочетании с СД фармакологическое снижение симпатического тонуса бета-блокаторами сопровождалось значимым уменьшением линейных размеров ликворных пространств, зависящим от степени антигипертензивного эффекта лечения [47]. Дополнительно к этому, лечение карведилолом приводило к уменьшению повреждения белого вещества в перивентрикулярной области [47] и к улучшению церебральной перфузии [46].

Ранее оценка влияния ренальной денервации на мозговой кровоток и структуру головного мозга проводилась в основном у больных с РАГ без сопутствующих нарушений углеводного обмена [6, 23, 58]. Вместе с тем, наличие СД у больных РАГ существенно изменяет патофизиологию церебральных осложнений за счет отягощающего влияния метаболических факторов [455], что не позволяет корректно сравнивать наши данные с ранее выполненными работами. В нашем исследовании выраженность повреждений белого вещества в перивентрикулярной области у больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа в течение 3 лет наблюдения не уменьшилась, что может свидетельствовать о малообратимости процессов церебрального повреждения у данной категории больных. Вместе с тем документированное нами отсутствие прогрессирования повреждения белого вещества у большинства больных вполне возможно расценивать как церебропротективный эффект вмешательства, учитывая связь этих повреждений с мозговыми инсультами [470]. Более того, отсутствие изменений в состоянии белого вещества, для которого установлена тесная связь с когнитивными нарушениями [149], позволяет рассчитывать на относительную устойчивость когнитивного статуса наших больных.

Отсутствие изменений интенсивности МР-сигнала от области базальных ядер также в определенной мере исключает нарастание церебральной

ишемии, которая наряду с пропитыванием перивазальных пространств жидкостью при нестабильной гемодинамике относится к наиболее частым причинам усиления МР-сигнала [89, 124, 229]. Как известно, базальные ганглии тесно связаны с корой больших полушарий, они отвечают за планирование и осуществление сложных двигательных программ, когнитивные функции и формирование эмоций. Поэтому документированное нами отсутствие изменений со стороны базальных ядер после ренальной денервации может косвенно свидетельствовать о способности этой процедуры ограничивать прогрессирующее снижение функциональных возможностей головного мозга и когнитивных функций у данной категории пациентов.

Кроме того, наше исследование стало первым, документировавшим стабильность объемов головного мозга и степени повреждения белого вещества в течение 3 лет после ренальной денервации, что имеет несомненную клиническую значимость, подтверждающую потенциальные церебропротективные эффекты вмешательства. При этом известно, что с возрастом происходит закономерное уменьшение размеров головного мозга [443], проявляющееся в расширении ликворных пространств и прогрессирующем нарастании повреждения белого вещества, которое в последнее время стало рассматриваться в качестве паттерна мозговой атрофии [222, 228]. Следует отметить, что стабилизация объемов мозговой ткани в нашем исследовании происходила, несмотря на выраженное снижение АД. Вместе с тем, согласно данным исследования ACCORD MIND, интенсивный фармакологический контроль АД у больных СД ассоциировался с более выраженным снижением объемов головного мозга в течение 40 месяцев по сравнению со стандартным режимом терапии [489]. Аналогичные результаты были получены в исследовании SPRINT у больных без СД. Это исследование продемонстрировало значимо бóльшую утрату объемов головного мозга при интенсивном снижении АД в течение почти 4 лет наблюдения, чем при стандартном режиме терапии [433]. Все эти данные

свидетельствуют об определенной уязвимости вещества головного мозга к значительным гемодинамическим колебаниям. Сдвиг церебральной ауторегуляции в сторону более высоких значений АД затрудняет обеспечение постоянства мозгового кровотока при снижении АД, что может приводить к церебральной гипоперфузии. Это подтверждается результатами работы Y. S. Kim с соавторами, наблюдавшими прогрессирующее снижение мозгового кровотока у больных СД при интенсивном контроле АД, на основании чего был сделан вывод о необходимости индивидуализации контроля АД и баланса между снижением АД и церебральной гемодинамикой [263]. При этом адекватный контроль АД, по сообщениям F. Moroni с соавторами, позволяет замедлить прогрессирование повреждения белого вещества [336].

Поскольку по нашим данным исходные церебральные повреждения не прогрессировали даже при выраженном снижении АД, можно сделать вывод о том, что ренальная денервация не только безопасна для головного мозга, но и обладает самостоятельным церебропротективным потенциалом. Эти результаты представляются клинически значимыми, поскольку ранее по S. G. C. Van Elderen и соавт. сообщали о прогрессировании церебральной атрофии и снижении когнитивных функций у больных СД в течение 3 лет наблюдения [457]. К механизмам церебропротективных свойств ренальной денервации в настоящее время относят снижение локальной активности ренин-ангиотензиновой системы и оксидативного стресса в головном мозге, супрессию повреждений гемато-энцефалического барьера, а также ослабление процессов церебрального воспаления. Именно с этими эффектами, согласно сообщениям японских ученых, была связана способность ренальной денервации предотвращать развитие инсульта и повреждение мозга, а также повышать выживаемость у спонтанно-гипертензивных крыс, склонных к инульту [342]. В другой экспериментальной работе после ренальной денервации у крыс с реноваскулярной гипертензией в головном мозге также наблюдалось

снижение оксидативного стресса [346]. Более того, именно уменьшение церебрального оксидативного стресса авторы отнесли к ключевым механизмам антигипертензивного эффекта ренальной денервации.

Таким образом, наша работа позволила получить новые знания о положительном влиянии ренальной денервации на мозговой кровоток и структурные повреждения головного мозга при РАГ в сочетании с СД 2-го типа, а также продемонстрировала возможности этой процедуры замедлять темпы прогрессирования церебрососудистых осложнений и утраты вещества головного мозга.

В ходе нашей работы были также изучены кардиопротективные эффекты ренальной денервации у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа. Уже через полгода после вмешательства нами было выявлено снижение миокардиального стресса, сохраняющееся на протяжении всего исследования. Как известно, миокардиальный стресс отражает силу натяжения кардиомиоцитов на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ и представляет собой количественный показатель величины пред- и постнагрузки на сердечную мышцу ЛЖ. По окончании диастолы он характеризует преднагрузку, в конце систолы – постнагрузку [49]. Поскольку оба показателя зависят от уровня АД, их снижение при уменьшении АД представляется вполне закономерным и ассоциируется с уменьшением расхода энергоресурсов миокарда.

Что касается ГЛЖ, то ее наличие существенно ухудшает сердечно-сосудистый прогноз [111, 284, 393], тогда как регресс позволяет уменьшить частоту неблагоприятных кардиоваскулярных исходов [153, 354, 372]. В нашем исследовании значимого снижения средних значений ММ ЛЖ через 2 года после ренальной денервации выявлено не было. Количество больных с ГЛЖ в течение всего времени наблюдения также оставалось достаточно стабильным. Аналогичные данные были получены в исследовании W. Verloop с коллегами [469]. Это могло быть обусловлено значительной вариабельностью снижения АД, определяющего уровень постнагрузки на

сердечную мышцу, а также влиянием на ГЛЖ дополнительных факторов. Тем не менее, по результатам нашей работы, у половины пациентов через год после ренальной денервации было отмечено уменьшение ММ ЛЖ на 10 г и более от исходных значений. При этом степень регресса ГЛЖ зависела от исходной выраженности ГЛЖ, что согласуется с данными М. С. Brandt с соавторами [113]. По результатам нашего исследования, связь обратного развития ГЛЖ с выраженностью антигипертензивного эффекта отсутствовала, что соответствует результатам других исследователей [113, 300, 453, 481] и свидетельствует о более сложных механизмах регресса ГЛЖ, которые определяются не только уровнем АД. Тем не менее, гемодинамическая нагрузка на ЛЖ у пациентов без регресса ГЛЖ через год после вмешательства была существенно выше, чем у больных с регрессом ГЛЖ, поскольку уменьшение среднесуточного САД в этой группе не достигало критериев статистической значимости, а уровень САД был существенно больше, чем у пациентов с регрессом ГЛЖ.

Среди других факторов, влияющих на ММ ЛЖ, следует отметить изменение морфоструктуры артериальной стенки. Данная связь сердечного ремоделирования и механических свойств артериальной стенки получила название левожелудочково-артериального взаимодействия и в настоящее время является предметом активного изучения [36, 37]. В контексте данной концепции для регресса ГЛЖ, а также для улучшения систолической и диастолической функции ЛЖ необходима реализация влияния процедуры на различные компоненты артериальной нагрузки. Согласно нашим данным, одним из таких компонентов мог быть положительный эффект ренальной денервации на общее и удельное периферическое сосудистое сопротивление, снижение которого отражает улучшение микроциркуляции и уменьшение преднагрузки. Кроме того, к таким факторам можно отнести снижение уровня пульсового АД, характеризующего сосудистую жесткость, поскольку пульсатильная нагрузка на ЛЖ является самостоятельным стимулом для развития ГЛЖ, независимо от АД и периферического сосудистого

сопротивления [37, 39, 244]. Так, в нашем исследовании у больных с регрессом ГЛЖ имело место значимое снижение пульсового АД, а его уровень через год после вмешательства был существенно ниже, чем у больных без положительной динамики ММ ЛЖ.

Безусловно важную роль в реализации кардиопротективных эффектов ренальной денервации имеет супрессия симпатической активности в связи с её вкладом в увеличение ММ ЛЖ [121, 138, 309, 405]. Одним из маркеров симпатической гиперактивации считается повышение variability АД [51, 310], ассоциирующейся с поражением органов-мишеней [363]. В связи с этим документированное нами значимое снижение исходно повышенной variability САД у больных с регрессом ГЛЖ может косвенным образом отражать симпатолитический эффект вмешательства как один из механизмов регресса ГЛЖ, что соответствует ранее полученным данным [66].

Другим фактором, связанным с обратным развитием ГЛЖ, в нашем исследовании было уменьшение степени хронического низкоинтенсивного воспаления. Согласно экспериментальной работе W. Jiang и соавторов, прогрессирование ГЛЖ у крыс со спонтанной гипертензией сопровождалось повышением экспрессии провоспалительных цитокинов в миокарде, тогда как после ренальной денервации исследователи отмечали значимое снижение их продукции [248]. Таким образом, ренальная денервация может вызывать регресс ГЛЖ не только посредством модуляции симпатической активности, но и в результате ослабления локального иммуно-воспалительного процесса в сердечной мышце.

Помимо этого, существенное значение в уменьшении ММ ЛЖ после ренальной денервации может иметь снижение миокардиального фиброза. Это было подтверждено значительным количеством экспериментальных [240, 249, 278, 294] и клинических [161, 162, 452, 453] исследований и согласуется с выявленной нами связью уменьшения ММ ЛЖ и снижения альдостерона крови – одного из главных факторов фиброгенеза. При этом уменьшение коллагенообразования после ренальной денервации происходит не только в

миокарде, но и в сосудистой стенке [478], что улучшает ее механические характеристики [224] и положительно влияет на левожелудочково-артериальное взаимодействие. Нельзя исключить, что с возрастом возможности уменьшения артериальной жесткости снижаются, это может объяснять отсутствие регресса ГЛЖ у лиц старше 60 лет по результатам нашего исследования. Кроме того, дополнительным фактором отсутствия регресса ГЛЖ у лиц старше 60 лет могла быть исходно более низкая симпатическая активность у данной возрастной категории [180, 412], что уменьшает ее вклад в увеличение ММ.

Следует отметить и обнаруженную нами связь уменьшения ММ ЛЖ с увеличением натрийуреза и объема суточного диуреза. Как известно, усиление диуреза напрямую уменьшает наполняемость сосудистого русла и таким образом ограничивает преднагрузку на миокард, о чем свидетельствует выявленное нами уменьшение объемов ЛЖ. Поэтому регресс ММ ЛЖ при снижении волемической нагрузки представляется вполне объяснимым. Кроме того, в настоящее время появляется всё больше клинических и экспериментальных данных о том, что при ГЛЖ натрий активно накапливается в сердечной мышце [126, 131]. При этом повышенное содержание натрия в экстрацеллюлярном пространстве по осмотическому градиенту притягивает жидкость, что изменяет биофизические свойства миокарда и увеличивает его массу. С другой стороны, натрий участвует в соединении между собой протеогликанов экстрацеллюлярного матрикса и таким образом непосредственно способствует фиброзу миокарда. Дополнительно к этому СНС и ангиотензин II повышают активность водородно-натриевого обменника, обеспечивающего вход натрия в клетку [133], где он затем обменивается на кальций. Возникающая вследствие этого кальциевая перегрузка кардиомиоцитов, в свою очередь, приводит к миокардиальной дисфункции, гипертрофии, апоптозу и заместительному фиброзу, а также к активации иммунных клеток и локального воспаления. В этом патофизиологическом контексте

представляется возможным предположить, что снижение накопления натрия и воды в тканях миокарда на фоне супрессии симпатической активности и усиления натрийуреза могло быть дополнительным механизмом регресса ММ ЛЖ.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что в основе регресса ГЛЖ после ренальной денервации лежит сочетанное влияние этой процедуры на гемодинамические, метаболические, нейрогуморальные и воспалительные факторы.

Отсутствие различий в изменении ММ ЛЖ в зависимости от половой принадлежности в нашем исследовании могло быть обусловлено возрастом пациентов, средние значения которого составляли около 60 лет. Ранее было показано, что с увеличением возраста степень различий ММ между мужчинами и женщинами при одном и том же уровне АД начинает уменьшаться [95]. Это обусловлено тем, что увеличение ММ у лиц старшей возрастной категории обусловлено не только гипертрофией кардиомиоцитов, но и развитием фиброза.

Несмотря на то, что у обследованных нами больных исходно ФВ ЛЖ находилась в диапазоне нормальных значений, ее повышение через 2 года после ренальной денервации представляется клинически важным. Данные литературы, касающиеся изменения систолической функции у больных РАГ после ренальной денервации, весьма противоречивы. Так, F. Mahfoud с соавторами [301] сообщали об увеличении ФВ ЛЖ через полгода по данным МРТ, но только в случаях исходного ее снижения <50%. Аналогичные результаты, но уже для больных с сохранной систолической функцией, были получены M. G. Kiuchi с соавторами [268] и M. C. Brandt с коллегами [113]. Об увеличении ФВ ЛЖ через год после ренальной денервации писали M. de Sousa Almeida и соавторы [148]. Однако не все работы подтверждают возможность улучшения систолической функции ЛЖ после ренальной денервации. К их числу относятся публикации L. Feuz с коллегами [192] и P. M. van Brussel с соавторами [461]. В целом, согласно мета-анализу оценки

влияния ренальной денервации на функцию сердца от 2018 г. [481], ограничивающемуся результатами одного года наблюдения, в обсервационных исследованиях увлечение фракции наблюдалось через 6, но не через 12 месяцев после вмешательства. Возможно, что для реализации этого эффекта у больных с сохранной систолической функцией необходимо достаточно длительное время удержания стабильного антигипертензивного эффекта, поскольку в нашей работе значимое увеличение сократительной функции ЛЖ имело место лишь спустя 2 года после вмешательства.

К потенциальным механизмам улучшения систолической функции ЛЖ можно отнести повышение механической эффективности и снижение энергетических затрат на поддержание ударного объема при снижении АД, уменьшении внутримиокардиального напряжения и общего периферического сопротивления. Кроме того, следует отметить возможное улучшение диастолического кровотока в результате уменьшения диастолического миокардиального стресса и повышения способности коронарных артерий к вазодилатации вследствие снижения влияний нейрогуморальных, эндотелиальных и метаболических факторов. Дополнительным механизмом улучшения миокардиального кровотока может быть замедление возвращения отраженной волны при уменьшении сосудистой жесткости и повышении демпфирующих свойств артериальной стенки, косвенным проявлением которых можно считать снижение пульсового АД.

Стремительное развитие технологий магнитно-резонансной визуализации, свидетелями которого мы стали в последнее десятилетие, позволило не только выявлять ранние изменения сосудистой стенки артерий [295], но и мониторировать вазопротективные эффекты терапии [463]. Благодаря высокой информативности МР-ангиографии проведение данного исследования у больных РАГ стало рутинной процедурой, необходимой прежде всего для исключения симптоматического характера АГ, а также для оценки анатомии почечных артерий перед ренальной денервацией и их состояния после вмешательства [20, 60, 62]. Сочетание МРА с введением

контраста позволяет получить дополнительную информацию о потенциальных вазопротективных эффектах ренальной денервации в отдаленном периоде, когда репаративные процессы в ответ на локальное повреждающее воздействие радиочастотной энергией уже завершены [401]. В основу настоящего исследования была положена гипотеза о том, что ренальная денервация у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, помимо антигипертензивного и противовоспалительного эффектов, может сопровождаться благоприятным влиянием на ранние МРТ-признаки повреждения сосудистой стенки, учитывая связь симпатической нервной системы с активностью субклинического воспаления [260]. Наше исследование стало первым, оценившим отдаленное влияние ренальной денервации на структуру сосудистой стенки у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа. Согласно нашим данным, снижение индексов усиления после вмешательства отмечалось во всех сегментах почечных артерий, независимо от места нанесения абляций. При этом радиочастотная энергия, безусловно, индуцирует острое локальное повреждение сосудистой стенки с развитием воспаления [62, 397], которое затем может трансформироваться в фиброз. Поэтому для корректного анализа полученных результатов очень важно понимание технических аспектов процедур выполнения ренальной денервации и измерения индексов усиления. Как известно, размер зоны локального радиочастотного воздействия на сосудистую стенку при использовании катетеров Symplicity Flex небольшой и не превышает 3 мм, размер зоны измерения индексов усиления еще меньше (не более 1 мм). Кроме того, измерение индексов усиления в нашем исследовании проводилось во фронтальной проекции, которая позволяет анализировать лишь верхнюю и нижнюю стенку артерии, тогда как аппликации радиочастотной энергии наносились на все стенки (в том числе переднюю и заднюю, недоступные для визуализации). Следовательно, вероятность того, что зона абляции совпадет с зоной измерения индексов усиления без четкой навигации, позволяющей

сопоставить обе зоны, ничтожно мала. В связи с этим документированное нами изменение индексов усиления было бы неправильно оценивать как результат локального радиочастотного повреждения сосудистой стенки, и снижение этих индексов, скорее всего, носит системный характер, свойственный всем артериям подобного типа. Более того, измерение индексов усиления через год после вмешательства, после разрешения постаблационного острого повреждения сосудистой стенки, также позволяет исключить связь изменения этих индексов с локальным воздействием радиочастотной энергии. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют в пользу нашей гипотезы о благоприятном влиянии ренальной денервации на структуру артериальной стенки.

При этом документированная нами прямая связь уменьшения индексов усиления со снижением уровня провоспалительных маркеров свидетельствует в пользу концепции воспалительного генеза данного феномена, а также может служить подтверждением нашей гипотезы о том, что в реализации этого эффекта существенное значение имеет противовоспалительное действие ренальной денервации. Наши данные о связи снижения уровня цитокинов с уменьшением накопления контраста в сосудистой стенке подтверждаются результатами исследований таких препаратов, как пиоглитазон, стероидные гормоны и статины, которые, как известно, обладают противовоспалительными свойствами [463]. Учитывая отсутствие видимых атером у обследованных нами пациентов, вполне вероятно, что в основе механизма отсроченного накопления контраста в стенке почечных артерий у этих больных могли быть повышенная проницаемость эндотелиальной выстилки [117] и начальные проявления атеросклероза с неоангиогенезом, уменьшение выраженности которых сопровождалось снижением накопления контрастного вещества. Закономерно, что эти эффекты при подавлении субклинического воспаления должны носить системный характер, вместе с тем, вопрос, касающийся возможности использования результатов МРТ почечных артерий с

контрастным усилением для оценки системных вазопротективных эффектов ренальной денервации и их экстраполяции на артерии других бассейнов, требует отдельного изучения.

Несмотря на установленную связь гемодинамического стресса с сосудистым воспалением и атерогенезом [196], мы не обнаружили прямой зависимости уменьшения накопления контраста в сосудистой стенке от выраженности антигипертензивного эффекта. Более того, снижение индексов усиления было одинаковым при разных методиках ренальной денервации, несмотря на различие по степени снижения АД. По-видимому, наличие метаболических нарушений у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, определяет более сложные механизмы повреждения стенок сосудов, для которых большое значение имеет сочетанное воздействие гемодинамических и метаболических факторов, что также нуждается в дальнейших исследованиях.

Одной из глобальных проблем здравоохранения, связанной с большими экономическими затратами, служит высокая частота почечной недостаточности и потребности в гемодиализе среди больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа [147]. Согласно современным представлениям, существенную роль в развитии гипертензивно-диабетической нефропатии играет активация симпатoadреналовой системы [215], поэтому подавление избыточной симпатической активности почек стало рассматриваться в качестве новой стратегии лечения и профилактики почечной дисфункции [423]. В то же время, поскольку почки являются непосредственной областью воздействия при ренальной денервации, вопросы безопасности вмешательства в отношении целевого органа имеют несомненную клиническую значимость.

Наша работа стала одной из первых, оценивших двухлетнюю эффективность и безопасность ренальной денервации у больных очень высокого риска почечных осложнений, к которым относятся пациенты с РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа. Согласно проведенному анализу,

существенного уменьшения объемов почек по данным МРТ, а также функции почек по результатам лабораторных тестов и динамической нефросцинтиграфии на всех сроках наблюдения выявлено не было, несмотря на выраженный антигипертензивный эффект. Вместе с тем, снижение АД на фоне нарушенной ауторегуляции может приводить к уменьшению почечной перфузии и падению СКФ вследствие уменьшения внутригломерулярного давления. Так, микрососудистая патология при АГ характеризуется ослаблением вазоконстрикторного и сосудорасширяющего ответа прегломерулярных афферентных артериол на изменение почечного перфузионного давления [122], следовательно, любое изменение системного и почечного давления будет связано с пропорциональным изменением СКФ. Отсутствие значимого снижения СКФ в нашем исследовании на фоне снижения АД могло быть следствием улучшения тонких механизмов ауторегуляции почечного кровотока на фоне супрессии симпатической активности.

Непродолжительный период наблюдения не позволил нам рассчитать темпы ежегодного снижения СКФ, т.к. считается, что истинную эффективность вмешательства в отношении функции почек можно оценить не ранее, чем через 3 года. Это обусловлено наличием функционального почечного резерва и непостоянным воздействием различных факторов, влияющих на прогрессирование почечной дисфункции. Тем не менее, по нашим данным, темпы снижения СКФ за 2 года наблюдения в среднем были такими же, как в течение одного года фармакотерапии, при которой они составляют от 10 до 14 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/год [99]. Таким образом, наши результаты могут свидетельствовать о практически двукратном замедлении прогрессирования почечной дисфункции и нефропротективном потенциале процедуры.

Доказательная база для нефропротективной эффективности ренальной денервации при РАГ, в том числе и с ХБП, достаточно обширна, однако распространяется преимущественно на пациентов без нарушений углеводного

обмена [150, 234, 262, 267, 302, 357, 422]. Согласно мета-анализу семи рандомизированных контролируемых исследований [186] (DENERHTN, SYMPPLICITY-FLEX, SYMPPLICITY HTN-2, SYMPPLICITY HTN-3, OSLO RDN, PRAGUE-15 и SYMPPLICITY HTN-Japan), рСКФ через полгода в контрольной группе (n=397) снизилась в среднем на 2,3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, p=0,002, тогда как в группе ренальной денервации (n=588) снижение СКФ было незначимым (-1,48 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, p=0,112). В другом мета-анализе 52 исследований и качественном анализе 14 исследований с общим количеством больных, равным 2898, значимого изменения рСКФ в течение 9 месяцев после ренальной денервации также выявлено не было [400]. Это свидетельствует не только о безопасности процедуры, но и о её нефропротективных свойствах.

Вместе с тем, во всех предыдущих исследованиях доля больных СД в среднем составляла около 30%, что недостаточно для проведения корректного сравнения с нашими данными. Что касается СД, то L. D. Dias с соавторами [155] по результатам выполненной ими экспериментальной работы подвергли сомнению нефропротективный потенциал ренальной денервации, поскольку не наблюдали подавления экспрессии почечных кортикальных рецепторов GLUT2, ответственных за накопление глюкозы в интерстициальной ткани. Кроме того, поскольку ренальная денервация в этом исследовании не приводила к снижению АД, увеличению диуреза и натрийуреза, было высказано предположение, что после вмешательства возможно компенсаторное повышение почечной чувствительности к АТII. При этом авторы не исключили, что на результаты исследования могли повлиять такие факторы, как модель животного, возраст и временные отрезки, выбранные для оценки результатов вмешательства. В то же время, по данным другого экспериментального исследования, выполненного на модели СД у гипертензивных крыс, Y. Yao и соавторы [498] сообщали, что реализация нефропротекции была возможна лишь при комбинации блокады РААС и СНС. В связи с этим важно отметить, что большинство больных нашего исследования принимали как блокаторы РАС, так и бета-блокаторы.

У 43% больных в нашем исследовании рСКФ увеличилась, однако у примерно такой же части больных (39%) рСКФ, напротив, снизилась. Одним из факторов, ассоциировавшихся с дальнейшим ухудшением функции почек, были более высокие показатели исходного пульсового давления, относящегося к маркерам сосудистой жесткости. Патологическим обоснованием этой зависимости может быть то, что рост пульсового АД способен приводить к необратимым изменениям в почках вследствие хронической баротравмы почечных сосудов, обусловленной передачей гемодинамических ударов на микрососудистое русло и клубочковые капилляры. При этом вазодилатация мелких артерий после ренальной денервации и снижение сосудистого сопротивления уменьшают способность артериальной стенки демпфировать пульсовые колебания, что на фоне повышенной жесткости крупных сосудов может облегчать проведение пульсовых колебаний на клубочки и усиливать гемодинамическую нагрузку на патологически измененные нефроны. Данный феномен гемодинамической нагрузки связан с тем, что уменьшение активности симпатических нервов снижает сосудистое сопротивление, которое могло бы препятствовать вызванному АГ и СД растяжению мезангиальных клеток. Аналогичные данные были получены в исследовании Р. У. Courand с соавторами, которые установили, что у больных с повышенной кальцификацией аорты, отражающей сосудистую жесткость, после ренальной денервации СКФ продолжала неуклонно снижаться [139]. В этом патологическом контексте можно предположить, что ренопротективные эффекты ренальной денервации в большей степени реализуются у пациентов с самым низким бременем сосудистой жесткости. Таким образом, лица с повышенным пульсовым давлением могут не получать пользы от ренальной денервации в виде сохранения функциональной активности почек, несмотря на достигнутое снижение АД.

Прямая взаимосвязь динамики СКФ с изменением скоростей сегментарных артерий, а также суточного индекса САД подтверждает

значимость для функциональной активности почек состояния почечного кровотока и циркадного ритма АД. При этом улучшение почечного кровотока повышает оксигенацию структурно-функциональных единиц почки (как клубочков, так и канальцевого аппарата) и снижает ее ишемию. Кроме того, корреляционная связь снижения СКФ с уменьшением объема мозгового вещества почек по данным МРТ может отражать взаимосвязь потери фильтрационной функции почек с процессами тубулоинтерстициального фиброза.

Накопленные к настоящему времени данные об уменьшении альбуминурии после ренальной денервации также в большинстве случаев распространяются на больных РАГ без СД [267, 302, 357, 422, 504]. Вместе с тем, Н. Sousa и соавторы [430] сообщали об уменьшении альбумин-креатининового соотношения у больных РАГ в сочетании с СД (n=22) через год после ренальной денервации. В нашей работе значимого снижения альбуминурии в обеих группах выявлено не было, что могло быть обусловлено малым размером выборки и относительно небольшим числом больных с исходным повышением содержания альбумина в моче.

Средние значения резистивных индексов в почечных артериях через 2 года после ренальной денервации в нашем исследовании не изменились. Ранее F. Mahfoud с соавторами сообщали об улучшении почечного кровотока у больных РАГ [299]. Аналогичные результаты были получены в экспериментальной работе W. L Verloop и соавт. [468]. Вместе с тем, большинство пациентов данного исследования было без СД (83%), и это различие выборок больных, безусловно, затрудняет сопоставление с нашими результатами. Следует отметить, что продолжающееся воздействие хронической гипергликемии может существенным образом лимитировать реализацию положительного влияния ренальной денервации на почечную гемодинамику. Тем не менее, документированное нами отсутствие прогрессирования нарушений внутрпочечного кровотока и структурно-функционального состояния почек у больных СД в течение двух лет

наблюдения вполне можно рассматривать как положительное влияние вмешательства.

Среди механизмов нефропротективного действия ренальной денервации обсуждается изменение системной гемодинамики в виде снижения АД и гемодинамической нагрузки, как на артериальную стенку, так и на клубочки, восстановление функции подоцитов и эндотелия клубочкового аппарата [430, 504], уменьшение фиброза и воспаления в почечной ткани и кровоснабжающих её сосудах [481, 482, 498], а также коррекция тканевой гипоксии вследствие расширения почечных артерий [150, 299, 468].

Получение новых знаний, касающихся особенностей анатомии симпатической иннервации почек о более плотном прилегании нервов к сосудистой стенке в дистальных сегментах почечных артерий [233, 398], существенно изменило подходы к технике выполнения ренальной денервации. В связи с этим в настоящее время дистальная методика денервации, которая в НИИ кардиологии г. Томска применяется с еще с 2012 г. [367], получает всё больше подтверждений своей эффективности в виде более выраженного снижения уровня почечных спилловеров норэпинефринов и уровня АД [300]. Наша работа стала одной из первых, оценивших двухлетнюю эффективность и безопасность дистального способа ренальной денервации в сравнении со стандартным режимом у больных с РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа.

Согласно нашим данным, профиль безопасности дистальной и стандартной методик ренальной денервации оказался сопоставимым, несмотря на различие по степени снижения АД. Можно предположить, что это обусловлено более значимым восстановлением процессов ауторегуляции почечного кровотока, функции подоцитов и эндотелия клубочкового аппарата, уменьшением фиброза и воспаления в паренхиме и сосудах почек на фоне большей супрессии симпатической активности. Кроме того, то, что пациенты из группы дистальной методики чаще использовали бета-блокаторы, могло обеспечивать более полную степень воздействия на

симпато-адреналовую ось и блокаду симпатической активности. Однако мы не имели возможности измерить симпатическую активность, а сочетанное влияние блокаторов РАС, бета-блокаторов и ренальной денервации на функцию почек может стать предметом будущих исследований.

Таким образом, в ходе двойного слепого рандомизированного исследования нами было впервые изучено изменение функции почек через 2 года после ренальной денервации у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа. Были получены убедительные данные о том, что дистальная методика ренальной денервации при очевидном преимуществе в выраженности антигипертензивного эффекта имеет сопоставимый со стандартной методикой профиль безопасности и аналогичную возможность замедления прогрессирования почечной дисфункции в течение двух лет наблюдения.

Возросший интерес к РАГ и изучение ее клинических особенностей привели к пониманию существенной гетерогенности ее форм и к выделению в качестве ее экстремального клинического фенотипа рефрактерной АГ. Для рефрактерной АГ характерна невозможность достижения контроля АД приемом пяти и более классов антигипертензивных препаратов, включая длительно действующие тиазидные диуретики и антагонисты минералокортикоидных рецепторов [168]. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что рефрактерная АГ отличается от неконтролируемой РАГ еще более неблагоприятным кардиоваскулярным риском, более высокой частотой поражения органов-мишеней, застойной сердечной недостаточности, ИБС и ишемии миокарда, эффекта «белого халата», ожирения, а также преобладанием у лиц афро-американской расы, женского пола, выраженностью адипокинового дисбаланса и степени симпатической гиперактивации [4, 41, 82, 92, 116, 118, 307, 327, 465]. СД относится к факторам риска развития рефрактерной АГ [92, 116, 118], однако ее особенности у больных диабетом остаются недостаточно изученными. Одной из целей нашего исследования стало сравнение клинического

фенотипа и клинико-инструментальных данных у больных СД в сочетании с рефрактерной и неконтролируемой резистентной АГ. Согласно нашим результатам, частота рефрактерной АГ среди больных неконтролируемой АГ в сочетании с СД составила 30%. Это согласуется с сообщениями R. Modolo с соавторами [327], в которых этот показатель составлял 31%. Кроме того, наши данные свидетельствуют об одинаковой частоте рефрактерной АГ у лиц с СД и без такового, что подтверждается сообщениями R. Modolo с соавторами [327] и M. C. Acelajado с коллегами [82].

В отличие от большинства исследований [82, 92, 116, 118, 166, 307], мы не выявили различий клинического фенотипа и частоты поражения органов-мишеней между больными СД с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ. Это в некоторой степени могло быть обусловлено одинаковой гемодинамической нагрузкой на органы-мишени вследствие сопоставимых уровня АД и продолжительности АГ. Аналогичные результаты в отношении коморбидности были получены в ретроспективном исследовании бразильских ученых [327], за исключением документированных ими более высоких показателей индексов ММ ЛЖ.

В нашем исследовании основные параметры АД в обеих группах по данным офисных измерений и суточного мониторинга не имели значимых отличий. Однако сопоставимый уровень АД достигался ценой большей медикаментозной нагрузки при рефрактерной АГ, чем при неконтролируемой РАГ. Согласно другим исследованиям, рефрактерная АГ ассоциировалась с более высокими значениями ЧСС, повышение которой относится к маркерам симпатической гиперактивации [82, 327], а также с более низкой вариабельностью ЧСС в сравнении с пациентами группы неконтролируемой РАГ [166, 307]. Вместе с тем, в популяционном исследовании REGARDS [118] различий по ЧСС между больными рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ, как и в нашем исследовании, выявлено не было, что могло быть следствием более частого приема бета-блокаторов при рефрактерной АГ.

Несмотря на то, что у больных рефрактерной АГ имела место более активная терапия диуретиками, объемы суточного диуреза в обеих группах были сопоставимыми. Это позволяет предположить, что снижение эффективности лечения при рефрактерной АГ в определенной степени могло быть обусловлено резистентностью к диуретикам, одним из механизмов которой может служить гиперактивация региональной симпатической системы почек, включающая механизмы удержания жидкости и противодействующая эффектам диуретиков. При этом следует отметить низкую вероятность того, что увеличение количества диуретиков могло стать причиной повышения симпатической активности, т. к., в отличие от тиазидоподобных диуретиков, верошпирон не повышает тонус СНС [323].

Частота эффекта «белого халата» как одного из проявлений гиперсимпатиконии у обследованных нами больных с рефрактерной АГ составила 27%. Это соответствует результатам испанских исследователей [92], по которым этот эффект присутствовал у 27% пациентов. Тем не менее, данные ученых по этому вопросу весьма противоречивы. Так, в исследовании бразильских коллег [327] частота эффекта «белого халата» достигала 67%, а в исследовании М. Siddiqui с соавторами [418] – всего лишь 6,5%. В нашей работе различий по встречаемости эффекта «белого халата» в обеих группах выявлено не было, тогда как, согласно R. Modolo с соавторами [327], его частота у больных рефрактерной АГ была почти в 2 раза выше (67% и 39%,  $p=0,01$ ), а по данным испанского регистра СМАД, напротив, реже, чем при РАГ (26,7% и 37,1%,  $p< 0,001$ , соответственно) [92].

Изучение циркадных профилей АД показало, что нормальный суточный ритм имел место почти у половины больных рефрактерной АГ (45%) и лишь у 21% лиц с неконтролируемой РАГ, что могло быть обусловлено более интенсивной антигипертензивной терапией в вечернее время. В работе Р. Amaro с соавторами [92] частота «дипперов» при рефрактерной АГ и РАГ оказалась сопоставимой (23% и 32%), также как по данным R. Modolo с соавторами (31% и 50%, соответственно,  $p=0,08$ ) [327]. Вместе с тем, по

сообщениям румынских коллег, доля «дипперов» при рефрактерной АГ была значимо ниже, чем при РАГ [307]. При анализе всех представленных выше расхождений наших результатов с сообщениями других ученых, следует отметить, что эти несоответствия могут быть обусловлены различиями в популяции пациентов, включавшей больных с контролируемой РАГ, меньшей доли больных СД (от 40 до 60%), но прежде всего – присутствием во всех этих исследованиях, кроме румынского, лиц афро-американской расы, доля которых составляла от 50 до 80%. Однако хорошо известно, что патогенетические механизмы АГ имеют существенные расовые различия [293]. В связи с этим вышеописанные сравнения представляются не совсем корректными, однако нам не удалось найти работ, сравнивших параметры АД и клиническую характеристику больных СД с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ у лиц белой расы, в том числе среди отечественных публикаций.

Отмеченное в исследовании отсутствие межгрупповых различий по эхокардиографическим показателям и уровню мозгового натрийуретического пептида крови соответствует данным других коллег [465] и может отражать сопоставимый волемический статус у больных рефрактерной и неконтролируемой РАГ.

Достаточно важными представляются полученные нами данные о различии больных СД с рефрактерной и неконтролируемой РАГ по уровню постпрандиальной гликемии, индекса инсулинорезистентности и резистина. Это подтверждает нашу гипотезу о различии метаболического профиля у больных рефрактерной и резистентной АГ как возможного следствия разной степени симпатической активности [241, 279]. Отдельно следует отметить участие резистина в механизмах повышения АД. К его эффектам относятся стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток и вазоконстрикции, провоспалительная активность, обусловленная способностью повышать секрецию молекул адгезии, ФНО- $\alpha$  и ряда интерлейкинов, а также усиление инсулинорезистентности [248].

Уровень суточной экскреции катехоламинов в нашем исследовании в обеих группах был сопоставимым. Вместе с тем, в работе T. Dudenbostel с соавторами [166] уровень норметанефринов у больных рефрактерной АГ был значимо выше, чем при РАГ, что могло быть связано с особенностями популяции (более молодой возраст больных ( $48,0 \pm 13,3$ ), присутствие лиц афро-американской расы (60%) и контролируемое течение РАГ).

Кроме того, нами была продемонстрирована вовлеченность эндотелиальной дисфункции в патофизиологию рефрактерной АГ. В частности, согласно нашим данным, больные рефрактерной АГ отличались от группы с неконтролируемой РАГ более низким вазодилатационным потенциалом и большей склонностью к вазоконстрикции. Эти результаты могут косвенно свидетельствовать об истощении дилатирующей способности эндотелия и смещении эндотелиального гомеостаза в сторону преобладания вазоконстрикторных эффектов как следствие большей степени симпатической гиперактивации [226]. Несмотря на то, что в нашем исследовании мы не измеряли уровень симпатической активности, согласно литературным данным повышение тонуса СНС обладает ингибирующим эффектом в отношении ЭЗВД [237]. Другой причиной более выраженных нарушений эндотелиальной функции при сопоставимом уровне АД могла быть бóльшая степень метаболических расстройств у больных рефрактерной АГ. Это подтверждают результаты В. Moreno с коллегами [335], согласно которым уровень HbA1c служил независимым предиктором снижения ЭЗВД у больных резистентной АГ в сочетании с СД. Дополнительно к этому L. Petrica и соавторы [370] констатировали обратную взаимосвязь церебральной вазореактивности с конечными продуктами гликозилирования. Следует отметить также то, что более выраженное нарушение функционального состояния сосудистого эндотелия при рефрактерной АГ в сравнении с группой неконтролируемой РАГ могло быть обусловлено более высоким уровнем резистина [94, 248, 370]. Мы не имели возможности установить, какова роль нарушений эндотелиальной дисфункции при

рефрактерной АГ, являются ли они ее этиологическими факторами или служат маркерами симпатической гиперактивации и следствием более тяжелого течения АГ, однако эти вопросы могут стать предметом будущих исследований.

Поскольку предполагается, что рефрактерная гипертония имеет преимущественно нейрогенную этиологию, одной из гипотез нашего исследования стало то, что симпатическая ренальная денервация у данной категории больных должна сопровождаться большей степенью снижения АД, чем при неконтролируемой РАГ. И в действительности, несмотря на сопоставимое изменение офисного САД после вмешательства, у больных с рефрактерной АГ степень снижения среднесуточного САД оказалась существенно выше, чем у пациентов с неконтролируемой РАГ. Поскольку среднесуточное САД в сравнении с его офисным уровнем является более чувствительным предиктором риска кардиоваскулярных осложнений [488], данные различия имеют несомненную клиническую значимость. Как известно, чем выше исходный уровень АД, тем очевиднее эффект вмешательства [324]. Так, степень снижения САД-24 у больных с РАГ и контролируемой АГ, по данным исследований SPYRAL HTN ON и SPYRAL HTN OFF, после ренальной денервации составила 9 и 5,3 мм рт. ст., соответственно [361]. Однако коллизия нашего исследования заключалась в том, что уровень АД у больных обеих групп был сопоставимым. Патологическим обоснованием более выраженного антигипертензивного эффекта вмешательства при рефрактерной АГ в сравнении с неконтролируемой РАГ может быть более высокая степень симпатической активности. Уровень симпатической активности в нашем исследовании не измерялся, однако обнаруженная нами более высокая вариабельность САД в ночные часы у больных рефрактерной АГ может косвенно свидетельствовать о более высоком тоне СНС. Так, ранее было установлено, что симпатическая гиперактивация, помимо факторов внешней среды, ассоциируется с повышением вариабельности АД, что значительно

ухудшает прогноз у больных с АГ и СД [51, 310, 363]. Поскольку на вариабельность ночного АД внешние и психосоциальные факторы оказывают влияние в меньшей степени, этот показатель может более точно отражать фактическую нагрузку повышенным АД, чем дневные значения АД. По результатам исследования DENERHTN, именно повышенная вариабельность САД в ночное время служила предиктором ответа на ренальную денервацию [212]. Документированное нами более значимое снижение вариабельности ночного САД и уровня пульсового АД у больных рефрактерной АГ по сравнению с неконтролируемой РАГ может подтверждать более полную реализацию симпатолитического и органопротективного эффектов ренальной денервации у этих пациентов. Причина отсутствия изменений вариабельности САД днем может быть достаточно тривиальной, поскольку снижение АД, согласно результатам ряда исследований, сопровождается улучшением общего состояния больных [74, 265], что повышает их трудоспособность и физическую активность и может нивелировать эффект снижения симпатического влияния на показатели вариабельности АД в дневной период.

Что касается верошпирона, то, по данным исследования SYMPLICITY HTN-3 [251], его присутствие в составе терапии относилось к предикторам ответа на ренальную денервацию, что патофизиологически может объясняться более полной блокадой РААС. Поскольку использование верошпирона служит одним из основных критериев рефрактерной АГ, вполне закономерно, что в нашей работе частота его приема больными рефрактерной АГ была значимо выше, чем при неконтролируемой РАГ. Кроме того, заслуживает внимания тот факт, что у обследованных нами пациентов из группы рефрактерной АГ чаще имела место последовательная симптоадреналовая блокада, обусловленная более частым приемом бета-блокаторов. Однако, несмотря на это, уровни АД и ЧСС у больных рефрактерной АГ были такими же, как в группе неконтролируемой РАГ. Это может быть еще одним свидетельством исходно более высокой степени

симпатической активности при рефрактерной АГ и недостаточности медикаментозной терапии для ее подавления, тогда как проведение ренальной денервации позволяло достигнуть желаемого эффекта и снизить АД. Таким образом, сочетание ренальной денервации с препаратами, подавляющими симпатическую нервную систему, может обеспечивать более полное блокирование симпато-ренальной оси и более выраженное снижение АД. Подтверждать высказанное предположение в некоторой степени могут результаты двух лет наблюдения исследования SYMPLICITY HTN-1 [439]. Согласно этим данным, использование центральных симпатолитиков наряду с более высокими исходными значениями АД являлось предиктором лучшего ответа на ренальную денервацию. Вполне вероятно, что эти два предиктора могли быть взаимосвязаны между собой, поскольку центральные симпатолитики, как и бета-блокаторы, служат препаратами четвертой-пятой линии, и добавление их в терапию свидетельствует о более тяжелом течении АГ, что, тем не менее, не исключает более выраженной симпатической гиперактивации. При этом следует заметить, что в нашем исследовании бета-блокаторы назначались не только с антиишемической, но и с антигипертензивной целью, т. к. частота их приема превышала частоту ИБС.

Согласно нашим данным, проведение ренальной денервации у больных рефрактерной АГ сопровождалось увеличением объема суточной мочи на фоне прежней терапии диуретиками, тогда как в группе неконтролируемой РАГ этого не происходило. Примечательно, что исходно у больных обеих групп суточный диурез и экскреция натрия с мочой были сопоставимы, несмотря на различие в частоте использования верошпирона, влияющего на натриевый баланс, что в определенной мере может отражать противодействие симпатической гиперактивации эффектам диуретика. Увеличение диуреза после ренальной денервации может быть результатом снижения симпатической активности почек и улучшения почечного кровотока [299] с восстановлением прессорного диуреза – естественного механизма снижения АД [72]. Что касается суточной экскреции

катехоламинов с мочой, то различий их исходного уровня, а также изменения через 6 месяцев после вмешательства в обеих группах мы не выявили. Причиной этого мог быть относительно короткий срок наблюдения, однако нельзя исключить и то, что измерение катехоламинов в моче не всегда позволяет адекватно оценивать выраженность глобальной симпатической активности. Отсутствие значимой динамики уровней ренина и альдостерона в нашем исследовании могло быть также обусловлено непродолжительностью периода наблюдения, поскольку в других работах снижение этих гормонов отмечалось не ранее чем через год после вмешательства [27].

Таким образом, наше исследование впервые продемонстрировало более значимую антигипертензивную эффективность ренальной денервации при рефрактерной АГ по сравнению с группой с неконтролируемой РАГ, что могло быть следствием исходно более выраженной симпатической гиперактивации. При этом наши результаты подтвердили гипотезу о том, что пациенты с сочетанием рефрактерной АГ и СД 2-го типа могут быть лучшими кандидатами для ренальной денервации. Важно отметить, что мы оценивали ответ на ренальную денервацию у селективной группы больных РАГ в сочетании с СД при идентичном клиническом фенотипе и сопоставимом уровне АД, но разной интенсивности антигипертензивного лечения, что стало отличительной особенностью нашей работы. Несмотря на обсуждаемую актуальность сравнения ответа на ренальную денервацию у больных рефрактерной и резистентной АГ [4, 167], нам не удалось найти аналогичных исследований, и, соответственно, сравнить наши данные с работами других коллег.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящей работе были определены особенности кардиоваскулярной патологии и клинического фенотипа больных СД 2-го типа в зависимости от качества контроля АД, выявлены закономерности формирования структурно-функциональных изменений органов-мишеней при РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа. По результатам проведенного исследования изучены антигипертензивные, органопротективные и плейотропные эффекты эндоваскулярного воздействия на локальные компоненты СНС у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа; выявлены предикторы антигипертензивного ответа на ренальную денервацию и разработана методика отбора больных на это вмешательство.

В ходе выполненного исследования было установлено, что клиническими особенностями больных СД 2-го типа при РАГ в сравнении с больными СД с контролируемой АД были не только старший возраст и большая продолжительность АД и СД, но и более раннее начало АД при более позднем развитии СД, что может отражать иной механизм их развития. При этом более высокая частота потребности в инсулинотерапии у больных СД с РАГ может свидетельствовать о его более тяжелом течении. По результатам работы было показано, что утрата контроля АД у больных СД связана с более высокими показателями альдостерона крови, пульсового АД, с нарушением эндотелиальной функции, а также с более высокой частотой почечной дисфункции и ГЛЖ, что может подтверждать роль этих изменений в патофизиологии РАГ. Сравнение больных РАГ в зависимости от наличия или отсутствия СД позволило установить, что больные с СД были старше лиц без СД, однако более позднее развитие АД у пациентов с СД определяло сопоставимую продолжительность АД и повышенной гемодинамической нагрузки. При РАГ больные СД имели более высокие значения пульсового АД, частоты ИБС и более выраженный адипо-цитокиновый дисбаланс, чем пациенты без СД. Вместе с тем, различий по уровню альдостерона, ММП и

их ингибиторов, факторов роста, частоты ХБП, ГЛЖ, каротидного атеросклероза, перенесенных инфарктов и инсультов, в том числе лакунарных инфарктов по данным МРТ головного мозга у больных с сочетанием РАГ и СД по сравнению с пациентами с РАГ без СД выявлено не было. Нельзя исключить, что сопоставимая частота каротидного атеросклероза у лиц с СД и без такового, как при контролируемой, так и при резистентной АГ, могла быть результатом благоприятного влияния сопутствующей терапии статинами и метформином. Тем не менее, степень стенозирования просвета сонных артерий у больных СД оказалась существенно выше, чем у лиц без диабета. Таким образом, результаты выполненного исследования подтвердили гипотезу об особенностях клинического фенотипа больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа.

По результатам проведенного исследования у больных резистентной и контролируемой АГ в зависимости от наличия и отсутствия СД были получены новые данные, касающиеся закономерностей структурно-функционального состояния почек, сердца, центральной гемодинамики, почечного и церебрального кровотока, МРТ-признаков повреждения головного мозга, а также периферической и церебральной вазореактивности. Анализ взаимосвязей выраженности органного повреждения с клиническими и лабораторно-инструментальными данными у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, подтвердил гипотезу о том, что сочетанное негативное влияние метаболических, нейроэндокринных и провоспалительных факторов, маркеров эндотелиальной дисфункции, адипокинового дисбаланса и профибротического состояния в большей степени определяет тяжесть поражения органов-мишеней, чем непосредственное повышение АД. Данные результаты имеют несомненную значимость, поскольку открывают новые возможности таргетной терапии с целью более полной органопротекции.

По результатам двухлетнего проспективного наблюдения была изучена антигипертензивная эффективность эндоваскулярного воздействия на

локальные компоненты симпатической нервной системы, выявлены предикторы ее развития. Настоящее исследование показало, что ренальная денервация у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, приводит к выраженному и стабильному антигипертензивному ответу с нормализацией АД у более половины пациентов при хорошем профиле безопасности. Важно отметить, что антигипертензивная эффективность ренальной денервации не зависела от половой принадлежности и реализовывалась даже при изолированной систолической АГ. По результатам проведенного анализа были установлены факторы, связанные с выраженностью снижения АД, разработана модель прогнозирования эффективности денервации ПА, что позволит повысить эффективность отбора больных на эту процедуру.

Исследование продемонстрировало модулирующие эффекты ренальной денервации в отношении активности РААС, водно-солевого статуса, адипокинового профиля и активности субклинического воспаления у больных РАГ, ассоциированной с СД. Полученные данные подтвердили гипотезу о том, что снижение степени хронического субклинического воспаления тесно взаимосвязано с положительной динамикой органов-мишеней, которая, в свою очередь, не имела прямой связи с выраженностью антигипертензивного ответа. Документированные в данном исследовании органопротективные эффекты ренальной денервации заключались в улучшении периферической вазореактивности, уменьшении выраженности МРТ-признаков повреждения сосудистой стенки почечных артерий, отсутствии ухудшения мозгового кровотока и прогрессирования ишемических повреждений головного мозга, в улучшении состояния центральной гемодинамики, повышении сократительной функции ЛЖ, а также в возможности регресса ГЛЖ и улучшения функции почек у части пациентов. Зависимость обратного развития поражения органов-мишеней от снижения степени хронического низкоинтенсивного воспаления без прямой связи с выраженностью антигипертензивного ответа служит еще одним подтверждением особенности клинической формы РАГ, ассоциированной с

СД 2-го типа. В ходе исследования была выявлена категория лиц, у которых после ренальной денервации отмечались более выраженные кардио- и нефропротективные эффекты. Таким образом, настоящее исследование позволило более полно изучить патогенетические механизмы лечебного действия процедуры и степени выраженности ее органопротективной эффективности в селективной группе больных РАГ в сочетании с СД.

Обращало на себя внимание, что влияние вмешательства на течение СД и маркеры сосудистого фиброза имело свои особенности. Они заключались в улучшении углеводного обмена и снижении уровня ММП-9 лишь у респондеров, у которых благоприятный эффект в отношении метаболических показателей сохранялся в течение первого года, тогда как изменение уровня ММП-9, напротив, достигалось не ранее, чем спустя 2 года наблюдения. Тем не менее, следует признать, что данные результаты, касающиеся динамики параметров углеводного обмена, не позволяют однозначно делать выводы о характере эффекта вмешательства в отдаленном периоде и нуждаются в дальнейшем изучении.

Новые данные о топографии почечных нервов существенно изменили технические подходы к выполнению ренальной денервации, сместив область воздействия на дистальные сегменты ПА, что привело к более выраженным антигипертензивному и симпатолитическому эффектам. Поскольку такая методика сопровождается более глубоким введением контраста и близким к почечной ткани воздействием радиочастотной энергии, одной из задач настоящего исследования было изучение безопасности данной процедуры в отношении функции почек. По результатам двойного слепого рандомизированного исследования с участием больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, было установлено, что дистальная методика, несмотря на более выраженное снижение АД, имеет сопоставимый со стандартным режимом вмешательства профиль безопасности и позволяет замедлить прогрессирование почечной дисфункции в течение двух лет наблюдения.

Отдельный фрагмент работы был посвящен изучению клинических особенностей и ответа на ренальную денервацию у больных СД с рефрактерной АГ, характеризующейся невозможностью достижения целевого уровня АД приемом пяти и более классов антигипертензивных препаратов, включая длительно действующие тиазидные диуретики и антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Поскольку предполагается, что для рефрактерной АГ наиболее вероятна нейрогенная этиология, была выдвинута гипотеза о том, что пациенты с рефрактерной АГ имеют особенности нейроэндокринного профиля и отличаются от больных с неконтролируемой РАГ более выраженным антигипертензивным ответом на ренальную денервацию. Полученные в ходе исследования результаты подтвердили правоту этой гипотезы.

Таким образом, выполненная работа позволила решить все поставленные в начале исследования задачи, изучить особенности и закономерности формирования сердечно-сосудистой патологии у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, а также получить новые знания, касающиеся возможностей эндоваскулярного лечения этой категории пациентов.

В дальнейшем изучении нуждаются долгосрочные эффекты ренальной денервации в отношении контроля АД и органопротекции, в том числе у больных с почечной дисфункцией, для которых характерна крайне высокая степень симпатической гиперактивации. Кроме того, необходимы дополнительные исследования, которые позволили бы более детально оценить характер миокардиального поражения по данным современных лучевых методов диагностики (таких как тканевая доплерография, трехмерная эхокардиография, МРТ с контрастным усилением), а также выявить предикторы реализации плеiotропных эффектов ренальной денервации. Остаются открытыми вопросы возможности снижения риска развития СД после эндоваскулярного воздействия на локальные компоненты симпатoadреналовой системы, особенно у лиц молодого возраста.

## ВЫВОДЫ

1. Резистентная АГ, ассоциированная с СД 2-го типа, представляет собой особый фенотип АГ, отличающийся от контролируемой АГ, ассоциированной с СД, более ранним началом АГ при более позднем развитии СД с более частой потребностью в инсулинотерапии.
2. Наличие СД ассоциируется с более выраженными нарушениями периферической вазореактивности, значимым увеличением частоты ГЛЖ, ее концентрической модели и показателей ММ ЛЖ при контролируемой АГ и незначимым – при резистентной АГ, а также с возрастанием степени стенозирования просвета сонных артерий.
3. Особенности гемодинамики и структурно-функционального состояния почек у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД, являются более высокие показатели резистивности кровотока, соотношения объемов мозгового вещества к корковому по данным МРТ, а также более низкие значения СКФ по сравнению с больными резистентной АГ без СД. Рост внутрисосудистого сопротивления у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД, имеет генерализованный характер, и повышение резистивности почечного кровотока связано с увеличением сосудистого сопротивления в других сосудистых регионах.
4. Утрата контроля АД у больных СД сопровождается повышением пульсового давления, снижением общего цереброваскулярного резерва и возрастанием частоты лакунарных инфарктов головного мозга.
5. Больные резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, отличаются от больных резистентной АГ без СД более высокими показателями пульсового АД, более частой встречаемостью изолированной систолической АГ и более низкой вариабельностью частоты сердечных сокращений.
6. Комплекс метаболических, нейроэндокринных и провоспалительных факторов, эндотелиальной дисфункции, адипокинового дисбаланса и профибротического состояния в большей степени определяет поражение

органов-мишеней у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД, чем непосредственное повышение АД.

7. Сочетание СД с резистентной АГ характеризуется более высоким уровнем ФНО- $\alpha$ , растворимых молекул межклеточной адгезии и ростового фактора дифференциации-15, а также более низкими средними значениями адипонектина в сравнении с резистентной АГ без СД.
8. По результатам проспективного двухлетнего наблюдения после ренальной денервации у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, имеет место выраженный и стабильный антигипертензивный ответ при хорошем профиле безопасности, реализующийся независимо от половой принадлежности, в том числе при изолированной систолической АГ.
9. Ренальная денервация у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, сопровождается комплексом органопротективных эффектов, реализация которых в большинстве случаев определяется степенью снижения хронического низкоинтенсивного воспаления без прямой связи с выраженностью антигипертензивного эффекта.
10. После ренальной денервации у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, отмечается значимое и стабильное уменьшение активности РААС и хронического субклинического воспаления, повышение натрийуреза и суточного диуреза, изменение адипокинового профиля, а у части больных – улучшение состояния углеводного обмена и снижение уровня матриксной металлопротеиназы 9-го типа.
11. Степень антигипертензивного ответа зависит от исходного водно-солевого баланса, состояния артериальной стенки по данным контраст-усиленной МРТ-ангиографии, а также уровня биомаркеров сосудистого фиброза, провоспалительных цитокинов и симпатической активности.
12. Дистальная методика ренальной денервации, несмотря на более выраженное снижение АД, имеет сопоставимый со стандартным режимом профиль безопасности и нефропротективную эффективность.

13. Больные СД с рефрактерной АГ, характеризующиеся невозможностью достижения целевого уровня АД на фоне приема пяти и более классов антигипертензивных препаратов, включая антагонисты минералокортикоидных рецепторов, отличаются от пациентов с неконтролируемой РАГ более выраженными нарушениями метаболического профиля и эндотелиальной функции, а также лучшим ответом на ренальную денервацию.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ренальная денервация у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, рекомендована лицам:
  - с комбинированной систоло-диастолической и изолированной систолической АГ;
  - с объемом суточного диуреза менее 1,5 л;
  - с уровнем вчСРБ >3 мг/л, ФНО >6 пг/мл;
  - с уровнем ТИМП-1 <700 нг/мл;
  - при рефрактерной АГ, характеризующейся невозможностью достижения целевого уровня артериального давления приемом пяти и более классов антигипертензивных препаратов, включая длительно действующие тиазидные диуретики и спиронолактон.
2. При отборе больных для ренальной денервации рекомендуется использование математической модели с целью прогнозирования снижения среднесуточного систолического АД  $\geq 10$  мм рт. ст., представленной в приложении 3. Данная модель включает показатели суточного мониторирования АД (среднесуточное систолическое АД, вариабельность систолического АД днем, систолическое АД ночью, «нагрузку» повышенным систолическим АД ночью), концентрацию метанефринов в суточной моче и концентрацию тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1-го типа в сыворотке крови. Уравнение применимо для лиц обоего пола, независимо от возраста.
3. Ренальная денервация рекомендована как способ замедления темпов прогрессирования почечной дисфункции, церебрососудистых осложнений и процессов атрофии головного мозга, а также регресса ГЛЖ.
4. С целью нефропротекции у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, ренальную денервацию следует проводить при уровне исходного среднесуточного пульсового АД не более 80 мм рт. ст.

5. Больным РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, рекомендуется проведение МРТ-ангиографии с парамагнитным контрастированием с целью прогнозирования эффективности ренальной денервации.
6. Рекомендуется обследование и отбор больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, на процедуру ренальной денервации согласно алгоритму, представленному в приложении 3.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ	– артериальная гипертония
АД	– артериальное давление
АД-24	– среднесуточное АД
АДМА	– асимметричный диметиларгинин
АМКР	– антагонисты минералокортикоидных рецепторов
БРА	– блокаторы рецепторов к ангиотензину
ВМН	– внутримиекардиальное напряжение
вчСРБ	– высокочувствительный С-реактивный белок
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДМС	– диастолический миекардиальный стресс
ЗС	– задняя стенка
ИАПФ	– ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИММ	– индекс массы миекарда
ИМТ	– индекс массы тела
ИТ	– инсулинотерапия
ИУ	– индексы усилений
КАГ	– контролируемая АГ
КГЛЖ	– концентрическая ГЛЖ
КДИ	– конечный диастолический индекс
КДО	– конечный диастолический объем
КРЛЖ	– концентрическое ремоделирование левого желудочка
КСИ	– конечный систолический индекс
КСО	– конечный систолический объем
ЛЖ	– левый желудочек
ЛЗИ	– лобно-затылочный индекс
ЛП	– левое предсердие

МЖП	– межжелудочковая перегородка
ММ	– масса миокарда
ММП	– матриксная металлопротеиназа
МОК	– минутный объем крови
МРА	– магнитно-резонансная ангиография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОПСС	– общее периферическое сосудистое сопротивление
ОТ	– окружность талии
ОТС	– относительная толщина стенок
Оф.АД	– офисное АД
ПА	– почечная артерия
ПАД	– пульсовое артериальное давление
ПБВ	– повреждения белого вещества
ПВО	– перивентрикулярная область
ППТ	– площадь поверхности тела
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РАГ	– резистентная артериальная гипертензия
рСКФ	– расчетная скорость клубочковой фильтрации
САД	– систолическое артериальное давление
СД	– сахарный диабет
СИ	– суточный индекс
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СМ	– сульфонилмочевина
СМА	– средняя мозговая артерия
СМАД	– суточное мониторирование артериального давления
СНС	– симпатическая нервная система
СРБ	– С-реактивный белок
СЭА	– суточная экскреция альбумина
ТИМП	– тканевой ингибитор металлопротеиназы

УПСС	– удельное периферическое сопротивление сосудов
ФВ	– фракция выброса
ФНО- $\alpha$	– фактор некроза опухоли альфа
ХБП	– хроническая болезнь почек
ЦВР	– цереброваскулярный резерв
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭГЛЖ	– эксцентрическая ГЛЖ
ЭЗВД	– эндотелий-зависимая вазодилатация
ЭНЗВД	– эндотелий-независимая вазодилатация
Эхо-КГ	– эхокардиография
GDF-15	– ростовой фактор дифференцировки 15
НОМА- IR	– индекс инсулинорезистентности
PI	– пульсационный индекс
RI	– резистивный индекс
SD	– стандартная девиация (вариабельность)
sICAM	– растворимые молекулы межклеточной адгезии
Ved	– конечная диастолическая скорость кровотока
V mean	– средняя скорость кровотока
Vps	– пиковая систолическая скорость кровотока

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова, Н. Н. Клиническое применение магнитно-резонансной ангиографии в диагностике поражений экстра- и интракраниальных артерий у больных с артериальными гипертониями: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06, 14.00.19 / Абрамова Наталья Николаевна. – М, 1994. – 27 с.
2. Агаева, Р. А. Радиочастотная денервация почечных артерий с применением различных устройств у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией / Р. А. Агаева, Н. М. Данилов, Г. В. Щелкова и др. // Системные гипертензии. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 34–38. DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.000043.
3. Аксельрод, А. С. Показатели СМАД в практической и исследовательской кардиологии [Электронный ресурс] / А. С. Аксельрод // АО Шиллер.ру. – 04.09.2009. – Режим доступа: <https://www.schiller.ru/profile/articles/smad/146/>.
4. Аксенова, А. В. Резистентная и рефрактерная артериальные гипертонии: сходства и различия, новые подходы к диагностике и лечению / А. В. Аксенова, Т. Е. Есаулова, О. А. Сивакова, И. Е. Чазова // Системные гипертензии. – 2018. – Т.15, № 3. – С. 11–13. DOI: 10.26442/2075-082X\_2018.3.11-13.
5. Александров, А. А. Резистин и диабетическая кардиомиопатия: патогенетические взаимосвязи / А. А. Александров, О. А. Шацкая, С. С. Кухаренко и др. // Consilium medicum. – 2014. – Т. 16, № 10. – С. 109–116.
6. Афанасьева, Н. Л. Влияние транскатетерной денервации почечных артерий на уровень артериального давления и структурные изменения головного мозга у пациентов с резистентной артериальной гипертонией / Н. Л. Афанасьева, С. Е. Пекарский, В. Ф. Мордовин и др. // Артериальная гипертония. – 2013. – Т. 19, № 3. – С. 256–262. DOI: 10.18705/1607-419X-2013-19-3-256-262.
7. Бадин, Ю. В. ЭПОХА-АГ 1998–2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертонии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ / Ю. В. Бадин, И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков и др. // Кардиология. – 2019. – Т.59, № 1S. – С. 34–42. DOI: 10.18087/cardio.2445.
8. Баланова, Ю. А. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2) / Ю. А. Баланова,

- С. А. Шальнова, А. Э. Имаева и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ-2 // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т.15, № 4. – С. 450–466. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
9. Беляев, А. А. Кардиальная автономная невропатия у больных сахарным диабетом / А. А. Беляев, О. В. Котова, Е. С. Акарачкова // Медицинский совет. – 2019. – № 1. – С. 52–56. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-1-52-56.
  10. Бойцов, С. А. Роль активации симпатической нервной системы в лечении артериальной гипертензии. Фокус на пациента с повышенной частотой сердечных сокращений. Экспертное мнение / Бойцов С. А., Карпов Ю. А., Остроумова О. Д. и др. // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2020. – №. 1. DOI: 10.24411/2076-4189-2020-11047
  11. Болотов, П. А. Транскатетерная симпатическая денервация почек в лечении резистентной артериальной гипертензии: современное состояние вопроса / П. А. Болотов, С. П. Семитко, В. П. Климов, Н. В. Верткина // Consilium Medicum. – 2018. – Т.20, № 5. – С. 40–49. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.5.40-49.
  12. Бондарь, И. А. Тубулоинтерстициальный фиброз при диабетической нефропатии: механизмы развития и подходы к лечению / И. А. Бондарь, В. В. Климонтов // Сахарный диабет. – 2008. – № 2. – С. 11–15.
  13. Бондарь, И. А. Фиброгенные и антифиброгенные факторы роста в развитии диабетической нефропатии / И. А. Бондарь, В. В. Климонтов, Е. М. Парфентьева // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 4–2. – С. 10–15.
  14. Бондарь, И. А. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы в развитии фиброза почек при сахарном диабете / И. А. Бондарь, В. В. Климонтов // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 1. – С. 39–44.
  15. Васина, Л. В. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор) / Л. В. Васина, Т. Д. Власов, Н. Н. Петрищев // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, №2. – С. 88–102. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102.
  16. Воробьева, Е. Н. Дисфункция эндотелия – ключевое звено в патогенезе атеросклероза / Е. Н. Воробьева, Г. И. Шумахер, М. А. Хорева, И. В. Осипова // Российский кардиологический журнал. – 2010. – Т. 82, № 2. – С. 84–91.
  17. Гапон, Л. И. Клиническая эффективность симпатической денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией в рамках годового проспективного наблюдения / Л. И. Гапон, Е. В. Микова, Н. Ю. Савельева и др. // Системные

- гипертензии. – 2017. – Т. 14, 2. – С. 41–44. DOI: 10.26442/2075-082X\_14.2.41-44.
18. Глыбочко, П. В. Ренальная денервация при резистентной артериальной гипертензии: результаты 5-летнего наблюдения / П. В. Глыбочко, А. А. Светанкова, А. В. Родионов и др. // – 2018. – № 9. – С. 88–91. DOI: 10.26442/terarkh201890988-91.
  19. Гребенников, Д. А. Дифференциальная диагностика гидроцефалии и атрофии головного мозга / Д. А. Гребенников, Е. В. Ситников, В. К. Ананьев // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2017. – № 2. – С. 51–54.
  20. Григин, В. А. Возможности бесконтрастной магнитно-резонансной ангиографии в выборе кандидатов для радиочастотной денервации почечных артерий / В. А. Григин, О. В. Стукалова, А. С. Коробкин и др. // Атеросклероз и дислипидемии. – 2015. – № 4. – С. 30–39.
  21. Гриценко, О.В. Внеклеточный матрикс сердца и его изменения при фиброзе миокарда / О.В. Гриценко, Г.А. Чумакова, И.В. Шевляков и др. // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 6. – С.107–112. DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n773
  22. Дружилов, М. А. Висцеральное ожирение как фактор риска артериальной гипертензии / М. А. Дружилов, Т. Ю. Кузнецова // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 4. – С. 7–12. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-7-12.
  23. Ефимова, Н. Ю. Влияние симпатической денервации почечных артерий на уровень артериального давления, церебрального кровотока и когнитивную функцию у пациентов с резистентной артериальной гипертензией / Н. Ю. Ефимова, В. А. Личикаки, Ю. Б. Лишманов // Кардиология. – 2017. – Т. 57. – №7. – С. 27–34. DOI: 10.18087/cardio.2017.7.10003.
  24. Жаднов, В. А. Клиническое значение и особенности поражения вегетативной и периферической нервной системы у больных сахарным диабетом 2 типа и цереброваскулярной болезнью / В. А. Жаднов, И. И. Дубинина, С. В. Янкина, А. В. Соловьева // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2012. – Т. 17, № 3. – С. 27–31.
  25. Зак, К. П. Иммунные и противовоспалительные факторы в механизме лечебного действия метформина при сахарном диабете 2-го типа (аналитический обзор с включением собственных данных) / К. П. Зак, О. В. Фурманова // Международный эндокринологический журнал. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 173–181. DOI: 10.22141/2224-0721.14.2.2018.130564.

26. Затейщиков, Д. А. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца / Д. А. Затейщиков, Л. О. Минушкина, О. Ю. Кудряшова, В. Г. Баринов // Кардиология. – 2000. – Т. 40, № 2. – С. 14–17.
27. Зюбанова, И. В. Возможные механизмы отдаленных кардиальных эффектов ренальной денервации / И. В. Зюбанова, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский и др. // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 423–432. DOI:10.18705/1607-419X-2019-25-4-423-432.
28. Калинин, Р. Е. Изучение молекулярных механизмов эндотелиальной дисфункции *in vitro* / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, Н. В. Короткова, Н. Д. Мжаванадзе // Гены и клетки. – 2019. – Т. 14, № 1. – С.88-102. DOI: 10.23868/201903003.
29. Калюжин, В. В. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? / В. В. Калюжин, А. Т. Тепляков, М. А. Соловцов и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 120–139. DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-120–139.
30. Камчатнов, П. Р. Возможность применения в неврологической практике ишемического прекондиционирования / П. Р. Камчатнов, Б. А. Абусуева, Э. Н. Исмаил-Заде, К. Б. Манышева // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 1, № 2. – С. 23–27.
31. Карпов, Р.С. Атеросклероз. Патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение / Р.С. Карпов, В.А. Дудко. – Томск: СТТ. – 1998. – С. 736.
32. Карпов, Р. С. Структурно-геометрические изменения левого желудочка при артериальной гипертонии, ассоциированной с сахарным диабетом / Р. С. Карпов, О. А. Кошельская, М. А. Солдатенко // Сибирское медицинское обозрение. – 2006. – Т. 43, № 6. – С. 33–38.
33. Карпов, Ю. А. Как предупредить раннее сосудистое старение у пациентов с артериальной гипертонией? // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2016. – № 3.
34. Кисляк, О. А. Сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия и риск сердечно-сосудистых осложнений / О. А. Кисляк, Т. О. Мышляева, Н. В. Малышева // Сахарный диабет. – 2008. – № 1. – С. 45–49.
35. Кобалава, Ж. Д. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертонией в зависимости от наличия сахарного диабета: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевальде, Н. Х. Багманова и др. // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 2, № 154. – С. 91–101. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-2-91-101.

36. Кобалава, Ж. Д. Новые методы оценки субклинических изменений сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертензии / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, А. В. Богомаз // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 317–324. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-317-324>.
37. Кобалава, Ж. Д. Желудочково-артериальное взаимодействие: влияние возраста, артериальной гипертензии и роль в патогенезе сердечной недостаточности / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, Р. Е. Ахметов, И. С. Гончаров // Артериальная гипертензия в XXI веке: достижения, проблемы, перспективы. – М.: Бионика Медия, 2013. – С. 193–208.
38. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогада и др. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 150–219. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
39. Ковалева, О. Н. Гипертрофия миокарда левого желудочка и показатели биоэнергетических процессов у пациентов с гипертонической болезнью, сочетанной с сахарным диабетом 2-го типа / О. Н. Ковалева, И. В. Сытина // Кровообіг та гемостаз. – 2013. – № 3–4. – С. 59–64.
40. Кособян, Е. П. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии цереброваскулярного поражения у пациентов с сахарным диабетом / Е. П. Кособян, И. Р. Ярек-Мартынова, М. Ю. Мартынов и др. // Сахарный диабет. – 2012. – № 1. – С. 42–48.
41. Кузьмин, О. Б. Неконтролируемая артериальная гипертензия: почка, нейрогормональный дисбаланс и подходы к антигипертензивной лекарственной терапии / О. Б. Кузьмин, Н. В. Бучнева, В. В. Жежа, С. В. Сердюк // Кардиология. – 2019. – Т. 59, №12. – С. 64–71. DOI: 10.18087/cardio.2019.12.n547.
42. Кушхова, Р. Р. Морфометрические изменения левого желудочка и особенности периферической гемодинамики у пациентов с резистентной артериальной гипертензией / Р. Р. Кушхова, А. Г. Автандилов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 4. – С. 396–402. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-4-396-402.
43. Максимова, А. С. Соотношения картины магнитно-резонансной томографии каротидной атеросклеротической бляшки и цереброваскулярной реактивности при стенозирующем атеросклерозе сонных артерий / А. С. Максимова, Е. Э. Бобрикова, М. П. Плотников и др. // Атеросклероз. – 2015. – Т. 11, № 3. – С. 35–41.
44. Матчин, Ю. Г. Радиочастотная денервация почечных артерий в лечении рефрактерной артериальной гипертензии – результаты годовичного

- наблюдения / Ю. Г. Матчин, В. А. Григин, Н. М. Данилов и др. // *Новости кардиологии*. – 2013, № 3. – С. 12–18.
45. Миклишанская, С. В. Механизмы формирования миокардиального фиброза в норме и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. Методы его диагностики / С. В. Миклишанская, Н. А. Мазур, Н. В. Шестакова // *Медицинский совет*. – 2017. – № 12. – С. 75–81. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-12-75-81.
46. Мордовин, В. Ф. Гипотензивная эффективность и церебропротективные свойства карведилола у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа / В. Ф. Мордовин, Н. В. Белокопытова, А. Ю. Фальковская, И. Ю. Ефимова // *Кардиология*. – 2007. – Т. 47, № 10. – С. 31–36.
47. Мордовин, В. Ф. Возможности бета-блокаторов в коррекции цереброваскулярной патологии у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа / В. Ф. Мордовин, А. Ю. Фальковская, Н. В. Белокопытова и др. // *Сибирский медицинский журнал*. – 2009. – № 24. – С. 4–1.
48. Мусаев, А. А. Влияние денервации почечных артерий на инсулинорезистентность у пациентов с резистентной артериальной гипертензией / А. А. Мусаев, М. А. Арипов, С. А. Алимбаев, Г. К. Жусупова // *Clin. Med. Kaz.* – 2015. – Т. 4, № 38. – Р. 25–29.
49. Нечесова, Т. А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки / Т. А. Нечесова, И. Ю. Коробко, Н. И. Кузнецова // *Медицинские новости*. – 2008. – № 11. – С. 7–13.
50. Ожерельева, М. В. Особенности ремоделирования левого желудочка при гипертонической болезни / М. В. Ожерельева, А. Г. Овчинников // *Медицинский вестник Юга России*. – 2017. – № 4. – С. 14–22. DOI: 10.21886/2219-8075-2017-8-4-14-22.
51. Остроумова, О. Д. Вариабельность артериального давления в течение суток: прогностическое значение, методы оценки и влияние антигипертензивной терапии / О. Д. Остроумова, Е. В. Борисова, Т. М. Остроумова, А. И. Кочетков // *Кардиология*. – 2017. – Т. 57, №12. – С. 62–72. DOI: 10.18087/cardio.2017.12.10068.
52. Ощепкова, Е. В. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / Е. В. Ощепкова, Ю. А. Долгушева, Ю. В. Жернакова и др. // *Системные гипертензии*. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 19–24.

53. Пекарский, С. Е. Ренальная денервация в 2019 году / С. Е. Пекарский, В. Ф. Мордовин, Т. М. Рипп, А. Ю. Фальковская // Сибирский медицинский журнал. – 2019. – Т. 34, № 3. – С. 21–32. DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-21-32.
54. Подзолков, В. И. Нефропротективная стратегия в лечении артериальной гипертензии как современная общемедицинская задача / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина, Т. И. Ишина и др. // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 12. – С. 107–118. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-107-118.
55. Подзолков, В. И. Эндотелиальная дисфункция у больных с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией / В. И. Подзолков, Т. А. Сафронова, Д. У. Наткина // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 9. – С. 108–114. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000344.
56. Подзолков, В. И. Гендерные особенности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с артериальной гипертензией / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина, Ю. Н. Родионова, Е. К. Панферова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 306–310.
57. Потеряева, О. Н. Матриксные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний (обзор литературы) [Электронный ресурс] / О. Н. Потеряева // Медицина и образование в Сибири: электронный научный журнал. – 2010. – № 5. – Режим доступа: [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=449](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=449).
58. Рипп, Т. М. Нарушения реактивности артерий: комплексные методы оценки и возможности коррекции, органопротективные эффекты симпатической денервации почек у пациентов с артериальной гипертензией: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Рипп Татьяна Михайловна. – Томск, 2017. – 342 с.
59. Рузов, В. И. Гендерная оценка ремоделирования сердца у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией / В. И. Рузов, М. А. Мельникова, Н. В. Олезов и др. // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 5–12.
60. Рюмшина, Н. И. МР-ангиография в оценке анатомии почечных артерий перед ренальной симпатической денервацией / Н. И. Рюмшина, А. Е. Баев, А. Ю. Фальковская, В. Ю. Усов // REJR. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 118–126. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-3-118-126.
61. Рюмшина, Н. И. Магнитно-резонансная томография с парамагнитным контрастированием в оценке местного воздействия ренальной

- денервации на стенку почечных артерий / Н. И. Рюмшина, И. В. Зюбанова, А. Е. Баев и др. // Лучевая диагностика и терапия. – 2015. – № 3. – С. 83–89. DOI: 10.22328/2079-5343-2015-3-83-89.
62. Рюмшина, Н. И. Магнитно-резонансная томография с парамагнитным контрастированием в визуализации патологического неоваскулогенеза стенки аорты как предиктора повреждения миокарда у пациентов с резистентной артериальной гипертонией / Н. И. Рюмшина, О. В. Мочула, В. Ю. Усов // Артериальная гипертония 2018 на перекрестке мнений: тезисы XIV Всерос.; Москва, 14–15 марта 2018 г. – М.: ООО «ИнтерМедсервис», 2018. – С. 44.
63. Рюмшина, Н. И. Патологический неоваскулогенез стенки аорты как предиктор повреждения миокарда у пациентов с артериальной гипертензией, по данным магнитно-резонансного томографического исследования с контрастным усилением / Н. И. Рюмшина, О. В. Мочула, В. Ю. Усов // Кардиоторакальная радиология: мат-лы V Юбилейного междунар. конгресса и школы для врачей; март 23–24, 2018; Москва. – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2018. – С. 85–87.
64. Савельева, Н. Ю. Радиочастотная денервация почечных артерий у больных резистентной артериальной гипертонией: трехлетний опыт наблюдения / Н. Ю. Савельева, А. Ю. Жержова, Е. В. Микова и др. // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 65–69. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190596.
65. Семке, Г. В. Функциональная активность головного мозга и ее связь с поражениями органов-мишеней у больных артериальной гипертонией / Г. В. Семке, В. Ф. Мордовин, Р. С. Карпов. – Томск, 2008. – 171 с.
66. Ситкова, Е. С. Вариабельность артериального давления как фактор лучшей кардиопротективной эффективности ренальной денервации / Е. С. Ситкова, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2018. – Т. 33, № 2. – С. 9–15. DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-2-9-15.
67. Стаценко, М. Е. Состояние магистральных артерий, сосудистый возраст у больных артериальной гипертензией и ожирением: роль лептина и адипонектина / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 1. – С. 7–11. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-1-7-11.
68. Стрюк, Р. И. Дисфункция эндотелия – ранний маркер дебюта артериальной гипертонии / Р. И. Стрюк, Я. В. Брыткова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 110.

69. Сысоев, К. А. Морфофункциональные изменения эндотелия в патогенезе гипертонической болезни / К. А. Сысоев // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23. – № 5. – С. 447–456. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-5-447-456.
70. Усов, В. Ю. Патологический неоваскулогенез стенки аорты как предиктор повреждения миокарда у пациентов с артериальной гипертензией, по данным МР-томографического исследования с контрастным усилением / В. Ю. Усов, О. В. Мочула, Н. И. Рюмина и др. // Терапевт. – 2018. – № 1–2. – С. 17–27.
71. Фролова, Е. В. Отбор больных с резистентной артериальной гипертензией на процедуру внутрисосудистой ренальной симпатической денервации / Е. В. Фролова, А. Н. Вачев, Н. В. Морковских, В. К. Корытцев // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 4. – С. 21–25. DOI: 10.18087/cardio.2019.4.10234.
72. Холл, Дж. Э. Медицинская физиология по Гайтону и Холлу. Пер. с английского. Под ред. Кобрин В. И., Галагудзы М. М., Умрюхина А. Е. / Дж. Э. Холл. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Логосфера; 2018. – 1328 с.
73. Хромцова, О. М. Структурно-функциональные особенности левого желудочка сердца и их связь с суточным профилем артериального давления у больных артериальной гипертензией / О. М. Хромцова, М. В. Архипов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 46–50.
74. Чичкова, Т. Ю. Отбор больных резистентной артериальной гипертензией для выполнения ренальной денервации. / Чичкова, Т. Ю., Мамчур, С. Е., Хоменко, Е. А. и др. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – Т.6, №4. DOI:y10.17802/2306-1278-2017-6-4-80-88
75. Чумакова, Г. А. Патогенетические механизмы лептинорезистентности / Г. А. Чумакова, А. В. Отт и др. // Кардиологический журнал. – 2015. – Т.4. – № 120. – С.107–110. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-04-107-110.
76. Шамхалова, М. Ш. Факторы развития туболоинтерстициального повреждения почек у больных сахарным диабетом / М. Ш. Шамхалова, К. О. Курумова, И. И. Клефторова и др. // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С. 134–141.
77. Шварц, В. Адипокины и инсулинрезистентность [Электронный ресурс] / В. Шварц // Виктор Шварц в медицинской науке. – 20.02.2016. – Режим доступа: <http://viktor-schwarz.j-cell.de/publications-since/3-adipokines-and-insulin-resistance.html>.

78. Шевцова, А. И. Конечные продукты гликирования и их рецепторы при сердечно-сосудистых заболеваниях / А. И. Шевцова, В. А. Ткаченко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2019. – Т. 17. – № 1. – С. 11–16. DOI: 10.25298/2221-8785-2019-17-1-11-106.
79. Шестакова, М. В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек / М. В. Шестакова, И. И. Дедов. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 482 с.
80. Шулькина, С. Г. Клиническое значение маркеров эндотелиальной дисфункции в диагностике функционального состояния почек у больных с артериальной гипертензией в сочетании с ожирением / С. Г. Шулькина, Е. Н. Смирнова, В. Г. Желобов // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2016. – Т. 18, № 5. – С. 19–24.
81. Щелкова, Г. В. Локальная артериальная жесткость и вазомоторная функция эндотелия у больных с рефрактерной артериальной гипертензией и влияние на них радиочастотной денервации почечных артерий / Г. В. Щелкова, А. Р. Заирова, Н. М. Данилов и др. // Кардиологический вестник. – 2017. – № 2. – С. 10–13.
82. Acelajado, M. C. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics / M. C. Acelajado, R. Pisoni, T. Dudenbostel et al. // The Journal of Clinical Hypertension. – 2012. – Vol. 4. – P. 7–12. DOI:10.1111/j.1751-7176.2011.00556.x.
83. Agasthi, P. Renal Denervation for Resistant Hypertension in the contemporary era: A Systematic Review and Meta-analysis / P. Agasthi, J. Shipman, R. Arsanjani et al. // Scientific Reports. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 1–9. DOI: 10.1038/s41598-019-42695-9.
84. Agrawal, A. Cardiorenal syndrome in heart failure with preserved ejection fraction an under-recognized clinical entity / A. Agrawal, M. Naranjo, N. Kanjanahattakij et al. // Heart Fail Rev. – 2019. – Vol. 24, № 4. – P. 421–437. DOI: 10.1007/s10741-018-09768-9.
85. Ahmed, H. Renal sympathetic denervation using an irrigated radiofrequency ablation catheter for the management of drug-resistant hypertension / H. Ahmed, P. Neuzil, J. Skoda // JACC Cardiovasc Interv. – 2012. – Vol. 5, №7. – P. 758–765. DOI:10.1016/j.jcin.2012.01.027.
86. Akinboboye, O. O. Myocardial blood flow and efficiency in concentric and eccentric left ventricular hypertrophy / O. O. Akinboboye, R. L. Chou, S. R. Bergmann // Am J Hypertens. – 2004. – Vol. 17, № 5. – P. 433–438. DOI:10.1016/j.amjhyper.2004.02.006.
87. Allison, M. A. Relation of leptin to left ventricular hypertrophy (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) / M. A. Allison, D. A. Bluemke,

- R. McClelland et al. // *The American Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 112, № 5. – P. 726–730.
88. Almeida, S. O. Effect of statins on atherosclerotic plaque / S. O. Almeida, M. Budoff // *Trends in Cardiovascular Medicine*. – 2019. – Vol. 29, № 8. – P. 451–455. DOI: 10.1016/j.tcm.2019.01.001.
89. Anagnostopoulou, A. Bilateral basal ganglia and thalamus abnormalities, or when grey turns bright / A. Anagnostopoulou, V. Mellou, E. Lazaridou et al. [Electronic resource] // *European Congress of Radiology*. – 2019. – URL: <https://epos.myesr.org/poster/esr/ecr2019/C-3324>. DOI: 10.26044/ecr2019/C-3324.
90. Anwar, A. M. Impact of diabetes mellitus on left ventricular mass in hypertensive and normotensive patients / A. M. Anwar, M. M. Mostafa, A. M. Kholiefy // *The Egyptian Society of Cardiology Board of Directors*. – 2009. – Vol. 306. – P. 30–45.
91. Arai, K. An oligovascular niche: cerebral endothelial cells promote the survival and proliferation of oligodendrocyte precursor cells / K. Arai, E.H. Lo // *J Neurosci*. – 2009. – Vol. 29. – P. 4351–4355. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0035-09.2009.
92. Armario, P. Prevalence and clinical characteristics of refractory hypertension / P. Armario, D. A. Calhoun, A. Oliveras et al. // *J Am Heart Assoc*. – 2017. – Vol. 6, № 12. – e007365. DOI: 10.1161/JAHA.117.007365.
93. Asirvatham-Jeyaraj, N. Renal denervation normalizes arterial pressure with no effect on glucose metabolism or renal inflammation in obese hypertensive mice / N. Asirvatham-Jeyaraj, J. K. Fiege, R. Han et al. // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 68, № 4. – P. 929–936.
94. Atawia, R. T. Adipose tissue constituents and the adipokine resistin impair vascular endothelial function in obesity via elevated arginase activity / R. T. Atawia, J. Chen, H. A. Toque et al. // *The FASEB Journal*. – 2017. – Vol. 31, № 1. – P. 1065.10. DOI: 10.1096/fasebj.31.1\_supplement.1065.10.
95. Aung, N. Age attenuates the relationship between systolic blood pressure and left ventricular mass: evidence from the UK Biobank / N. Aung, M. M. Sanghvi, F. Zemrak et al. // *Eur Heart J*. – 2017. – Vol. 38. – P. 618.
96. Azibani, F. Aldosterone mediates cardiac fibrosis in the setting of hypertension / F. Azibani, L. Fazal, C. Chatziantoniou et al. // *Current Hypertension Reports*. – 2013. – Vol. 15, № 4. – P. 395–400. DOI: 10.1007/s11906-013-0354-3.
97. Azizi, M. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENER HTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial / M. Azizi, M. Sapoval,

- P. Gosse et al. // *The Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – P. 1957–1965. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61942-5.
98. Azizi, M. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial / M. Azizi, R. E. Schmieder, F. Mahfoud et al. // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 391, № 10137. – P. 2335–2345.
99. Bakris, G. L. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach / G. L. Bakris, M. Williams, L. Dworkin et al. // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2000. – Vol. 36, № 3. – P. 646–661. DOI: 10.1053/ajkd.2000.16225.
100. Banerjee, S. Diabetes and cardiorenal syndrome: Understanding the “Triple Threat” / S. Banerjee, R. Panas // *Hellenic Society of Cardiology*. – 2017. – Vol. 58, №5. – P. 342–347. DOI: 10.1016/j.hjc.2017.01.003.
101. Bauer, A. A scoring system for identification of responders to renal sympathetic denervation / A. Bauer, A. Bauer, K. Rizas, C. Zuern, Eick, C., M. Gawaz // *Eur Heart J*. – 2014. – Vol. 35. – P. 1190.
102. Beltowski, J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension / J. Beltowski // *J Hypertens*. – 2006. – Vol. 24, № 5. – P. 789–801. DOI: 10.1097/01.hjh.0000222743.06584.66.
103. Benjamin, E. J. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association / E. J. Benjamin, P. Muntner, M. S. Bittencourt // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139, № 10. – P. e56–e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
104. Berry, C. Small-vessel disease in the heart and brain: current knowledge, unmet therapeutic need, and future directions / C. Berry, N. Sidik, A. C. Pereira et al. // *J Am Heart Assoc*. – 2019. – Vol. 8, №3. – P. e011104. DOI: 10.1161/JAHA.118.011104.
105. Berukstis, A. Impact of renal sympathetic denervation on cardiac sympathetic nerve activity evaluated by cardiac MIBG imaging / A. Berukstis, D. Vajauskas, U. Gargalskaite et al. // *Euro Intervention*. – 2016. – Vol. 11. – P. 1070–1076. DOI: 10.4244/EIJV11I9A215.
106. Bhatt, D. L. SYMPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension / D. L. Bhatt, D. E. Kandzari, W. W. O’Neill et al. // *N Engl J Med*. – 2014. – Vol. 370. – P. 1393–1401.
107. Biessels, G. J. Brain changes underlying cognitive dysfunction in diabetes: what can we learn from MRI? / G. J. Biessels, Y. D. Reijmer // *Diabetes*. – 2014. – Vol. 63, № 7. – P. 2244–2252. DOI: 10.2337/db14-0348.
108. Bischoff, S. J. Renal glucose release during hypoglycemia is partly controlled by sympathetic nerves – a study in pigs with unilateral surgically denervated

- kidneys / S. J. Bischoff, M. Schmidt, T. Lehmann et al. // *Physiol. Rep.* – 2015. – Vol. 3, № 11. – P. e12603. DOI: 10.14814/phy2.12603.
109. Bleakley, C. Endothelial function in hypertension: victim or culprit? / C. Bleakley, P. K. Hamilton, R. Pumb et al. // *The Journal of Clinical Hypertension.* – 2015. – Vol. 7, № 8. – P. 651–654. DOI: 10.1111/jch.12546.
110. Böhm, M. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial / M. Böhm, K. Kario, D. E. Kandzari et al. // *The Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 1444–1451. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30554-7.
111. Bombelli, M. Left ventricular hypertrophy increases cardiovascular risk independently of in-office and out-of-office blood pressure values / M. Bombelli, R. Facchetti, S. Carugo et al. // *J Hypertens.* – 2009. – Vol. 27, № 12. – P. 2458–2464.
112. Brands, M. W. Role of insulin-mediated antinatriuresis in sodium homeostasis and hypertension / M. W. Brands // *Hypertension.* – 2018. – Vol. 72, № 6. – P. 1255–1262. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11728.
113. Brandt, M. C. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension / M. C. Brandt, F. Mahfoud, S. Reda et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. – Vol. 59. – P. 901–909. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.034 PMID: 22381425.
114. Brassard, P. Sympathetic control of the brain circulation: Appreciating the complexities to better understand the controversy / P. Brassard, M. M. Tymko, P. N. Ainslie // *Autonomic Neuroscience.* – 2017. – Vol. 207. – P. 37–47. DOI: 10.1016/j.autneu.2017.05.003.
115. Brownlee, M. Complications of diabetes mellitus. Williams textbook of endocrinology/shlomo melmed. Complications of diabetes mellitus / M. Brownlee, L. P. Aiello, M. E. Cooper et al. // *Williams textbook of endocrinology.* – Content Repository Only! – 2016. – P. 1484–1581.
116. Buhnerkempe, M. G. Prevalence of refractory hypertension in the United States from 1999 to 2014 / M. G. Buhnerkempe, A. Botchway, V. Prakash et al. // *J Hypertens.* – 2019. – Vol. 37, № 9. – P. 1797–1804. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002103.
117. Calcagno, C. Gadolinium-based contrast agents for vessel wall magnetic resonance imaging (MRI) of atherosclerosis / C. Calcagno, S. Ramachandran, A. Millon et al. // *Curr Cardiovasc Imaging Rep.* – 2013. – Vol. 6. – P. 11–24. DOI: 10.1007/s12410-012-9177-x.

118. Calhoun, D. A. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort / D. A. Calhoun, J. N. 3rd Booth, S. Oparil et al. // *Hypertension*. – 2014. – Vol. 63. – P. 451–458. DOI: 10.1016/j.jash.2015.03.005.
119. Callisaya, M. L. Type 2 diabetes mellitus, brain atrophy and cognitive decline in older people: a longitudinal study / M. L. Callisaya, R. Beare, C. Moran et al. // *Diabetologia*. – 2019. – Vol. 62, № 3. – P. 448–458. DOI: 10.1007/s00125-018-4778-9.
120. Campese, V. M. Hypertension in renal parenchymal disease: why is it so resistant to treatment? / V. M. Campese, N. Mitra, D. Sandee // *Kidney Int*. – 2006. – Vol. 69. – P. 967–973.
121. Campos, L. Brain renin-angiotensin system in hypertension, cardiac hypertrophy, and heart failure / L. Campos, M. Bader, O. C. Baltatu // *Frontiers in Physiology*. – 2012. – Vol. 2. – P. 115. DOI: 10.3389/fphys.2011.00115.
122. Carlström, M. Renal autoregulation in health and disease / M. Carlström, C. S. Wilcox, W. J. Arendshorst // *Physiological Reviews*. – 2015. – Vol. 95, № 2. – P. 405–511. DOI:10.1152/physrev.00042.2012.
123. Carter, B. L. Thiazide-induced dysglycemia: call for research from a working group from the national heart, lung, and blood institute / B. L. Carter, P. T. Einhorn, M. Brands et al. // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 52. – P. 30–36.
124. Castillo, M. MR imaging and histologic features of capillary telangiectasia of the basal ganglia / M. Castillo, T. Morrison, J. A. Shaw, T. W. Bouldin // *American journal of neuroradiology*. – 2001. – Vol. 22, № 8. – P. 1553–1555.
125. Celermajer, D. S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch et al. // *The Lancet*. – 1992. – Vol. 340, № 8828. – P. 1111–1115. DOI: 10.1016/0140-6736(92)93147-F.
126. Chahine, M. NHE-1-dependent intracellular sodium overload in hypertrophic hereditary cardiomyopathy: prevention by NHE-1 inhibitor / M. Chahine, G. Bkaily, M. Nader et al. // *J Mol Cell Cardiol*. – 2005. – Vol. 38. – P. 571–82.
127. Chen, H. Clinical benefits of renal denervation besides blood pressure reduction / H. Chen, L. Shen, J. Ge // *Cardiology Plus*. – 2018. – Vol. 3, № 2. – P. 58. DOI: 10.4103/cp.cp\_10\_18.
128. Chen, J. Y. Association of central aortic pressures indexes with development of diabetes mellitus in essential hypertension / J. Y. Chen, C. H. Chou, Y. L. Lee et al. // *J Hypertens*. – 2010. – Vol. 23. – P. 1069–1073. DOI: 10.1038/ajh.2010.145.

129. Chen, W. Renal artery vasodilation may be an indicator of successful sympathetic nerve damage during renal denervation procedure / W. Chen, H. Du, J. Lu et al. // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – P. 37218. DOI: 10.1038/srep37218.
130. Chirinos, J. A. Impact of diabetes mellitus on ventricular structure, arterial stiffness, and pulsatile hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction / J. A. Chirinos, P. Bhattacharya, A. Kumar et al. // *J Am Heart Assoc*. – 2019. – Vol. 8, №4. – P. e011457. DOI: 10.1161/JAHA.118.011457.
131. Christa, M. Increased myocardial sodium signal intensity in Conn's syndrome detected by <sup>23</sup>Na magnetic resonance imaging / M. Christa, A. M. Weng, B. Geier et al. // *Eur Heart J- Cardiovascular Imaging*. – 2019. – Vol. 20, № 3. – P. 263–270. DOI:10.1093/ehjci/jey134.
132. Chua, C. C. Angiotensin II induces TIMP-1 production in rat heart endothelial cells / C. C. Chua, H. R. Camdy, B. H. L. Chua // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*. – 1996. – Vol.1311, № 3. – P. 175–180.
133. Cingolani, H. E. Sodium-hydrogen exchanger, cardiac overload, and myocardial hypertrophy / H. E. Cingolani, I. L. Ennis // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, № 9. – P. 1090–1100. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.626929.
134. Ciobanu, D. M. Resistant hypertension in type 2 diabetes: prevalence and patients characteristics / D. M. Ciobanu, H. Kilfiger, B. Apan et al. // *Clujul Medical*. – 2015. – Vol. 88, № 3. – P. 327. DOI: 10.15386/cjmed-441.
135. Climie, R. E. Macrovasculature and microvasculature at the crossroads between type 2 diabetes mellitus and hypertension / R. E. Climie, T. T. van Sloten, R.-M. Bruno et al. // *Hypertension*. – 2019. – Vol. 73. – P. 1138–1149. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11769.
136. Climie, R. E. Abdominal obesity and brain atrophy in type 2 diabetes mellitus / R. E. Climie, C. Moran, M. Callisaya et al. // *PloS one*. – 2015. – Vol. 10, № 11. PMID: 26560876. PMCID: PMC4641595.
137. Colliva, A. Endothelial cell-cardiomyocyte crosstalk in heart development and disease / A. Colliva, L. Braga, M. Giacca, S. Zacchigna // *The Journal of Physiology*. – 2019. – Vol. 598.14. DOI: 10.1113/JP276758.
138. Corea, L. Echocardiographic left ventricular hypertrophy as related to arterial pressure and plasma norepinephrine concentration in arterial hypertension. Reversal by atenolol treatment / L. Corea, M. Bentivoglio, P. Verdecchia // *Hypertension*. – 1983. – Vol. 5. – P. 837–843.
139. Courand, P. Y. Abdominal aortic calcifications influences the systemic and renal hemodynamic response to renal denervation in the DENERHTN (Renal

- Denervation for Hypertension) trial / P. Y. Courand, H. Pereira, C. Del Giudice et al. // *J Am Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6, № 10. – P. e007062. DOI: 10.1161/JAHA.117.007062.
140. Cuadrado-Godia, E. Cerebral small vessel disease: a review focusing on pathophysiology, biomarkers, and machine learning strategies / E. Cuadrado-Godia, P. Dwivedi, S. Sharma et al. // *Journal of Stroke*, – 2018. – Vol. 20, № 3. – P. 302. DOI: 10.5853/jos.2017.02922.
141. Cuspidi, C. Resistant hypertension and left ventricular hypertrophy: an overview / C. Cuspidi, A. Vaccarella, F. Negri, C. Sala. // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2010. – Vol. 4, №6. – P. 319–4. DOI: 10.1016/j.jash.2010.10.003.
142. Dal Canto, E. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications / E. Dal Canto, A. Ceriello, L. Rydén et al. // *European Journal of Preventive Cardiology.* – 2019. – Vol. 26, № 2\_suppl. – P. 25–32. DOI: 10.1177/2047487319878371.
143. Daugherty, S. L. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients / S. L. Daugherty, P. J. Dowers, D. J. Magid, H. M. Tavel // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125. – P. 1635–1642. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064.
144. De Jong, K. A. Complex energy metabolic changes in heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with reduced ejection fraction / K. A. De Jong, G. D. Lopaschuk // *Canadian Journal of Cardiology.* – 2017. – Vol. 33, № 7. – P. 860–871.
145. De Jong, K. A. Obesity and type 2 diabetes have additive effects on left ventricular remodelling in normotensive patients-a cross sectional study / K. A. De Jong, J. K. Czechor, S. Sithara et al. // *Cardiovascular Diabetology.* – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 21. DOI: 10.1186/s12933-017-0504-z.
146. De Nicola, L. Prevalence and prognostic role of resistant hypertension in chronic kidney disease patients / L. De Nicola, F. B. Gabbai, R. Agarwal et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol. 61. – P. 2461–2467.
147. De Nicola, L. Burden of resistant hypertension in hypertensive patients with non-dialysis chronic kidney disease / L. De Nicola, S. Borrelli, F. B. et al. // *Kidney and Blood Pressure Research.* – 2011. – Vol. 34. – P. 58–67. DOI: 10.1159/000322923.
148. De Sousa Almeida, M. Impact of Renal Sympathetic Denervation on Left Ventricular Structure and Function at 1-Year Follow-Up / M. De Sousa Almeida, P. de Araújo Gonçalves, P. Branco et al. // *PLoS ONE.* – 2016. – Vol. 11, № 3. – P. e0149855. DOI:10.1371/journal.pone.0149855".

149. DeBette, S. Clinical significance of magnetic resonance imaging markers of vascular brain injury: a systematic review and meta-analysis / S. DeBette, S. Schilling, M. G. Duperron et al. // *JAMA Neurology*. – 2019. – Vol. 76, № 1. – P. 81–94. DOI:10.1001/jamaneurol.2018.3122.
150. Delacroix, S. Renal sympathetic denervation increases renal blood volume per cardiac cycle: a serial magnetic resonance imaging study in resistant hypertension / S. Delacroix, R. G. Chokka, A. J. Nelson et al. // *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. – 2017. – Vol. 10. – P. 243–249. DOI: 10.2147/IJNRD.S131220.
151. Della Rocca, D. G. Endothelium as a predictor of adverse outcomes / D. G. Della Rocca, C. J. Pepine // *Clinical Cardiology*. – 2010. – Vol. 33, № 12. – P. 730. DOI:10.1002/clc.20854.
152. Denic, A. The substantial loss of nephrons in healthy human kidneys with aging / A. Denic, J. C. Lieske, H. A. Chakkerla et al. // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2017. – Vol. 28, № 1. – P. 313–320. DOI: 10.1681/ASN.2016020154.
153. Devereux, R. B. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension / R. B. Devereux, K. Wachtell, E. Gerds et al. // *JAMA*. – 2004. – Vol. 292. – P. 2350–2356.
154. Devereux, R. B. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study / R. B. Devereux, M. J. Roman, M. Paranicas et al. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101, № 19. – P. 2271–2276.
155. Dias, L. D. Renal denervation in an animal model of diabetes and hypertension: Impact on the autonomic nervous system and nephropathy / L. D. Dias, K. R. Casali, N. M. Leguisamo et al. // *Cardiovasc Diabetol*. – 2011. – Vol. 10, № 1. – P. 33. DOI:10.1186/1475-2840-10-49.
156. Di Bona, G F. Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney / G. F. Di Bona // *J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2005. – Vol. 289, № 3. – P. R633–R641. DOI:10.1152/ajpregu.00258.
157. Di Bona, G. F. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation / G. F. Di Bona, M. Esler // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2010. – Vol. 298, № 2, – P. R245–R253. DOI:10.1152/ajpregu.00647.2009.
158. Díez, J. Insulin-like growth factor I in essential hypertension / J. Díez // *Kidney international*. – 1999. – Vol. 55, № 2. – P. 744–759.
159. Doi, Y. Association of renal resistive index with target organ damage in essential hypertension / Y. Doi, Y. Iwashima, F. Yoshihara et al. // *J Hypertens*. – 2012. – Vol. 25. – P. 1292–1298. DOI: 10.1038/ajh.2012.113.

160. Doi, Y. Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension / Y. Doi, Y. Iwashima, F. Yoshihara et al. // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60. – P. 770–777. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196717.
161. Doltra, A. Quantification of diffuse myocardial fibrosis in patients with resistant hypertension undergoing renal denervation versus hypertensive controls-preliminary results / A. Doltra, J. H. Hassel, D. Messroghli et al. // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, – 2014. – Vol. 16, № S1. O65. <http://www.jcmr-online.com/content/16/S1/O65>.
162. Doltra, A. Potential reduction of interstitial myocardial fibrosis with renal denervation / A. Doltra, D. Messroghli, P. Stawowy et al. // *J Am Heart Assoc*. – 2014. – Vol. 3, № 6. – P. e001353. DOI: 10.1161/JAHA.114.001353.
163. Dörr, O. 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 / O. Dörr, C. Liebrau, H. Möllman et al. // *Hypertension*. – 2014. – Vol. 63. – P. 984–990. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02266.
164. Dörr, O. Beneficial effects of renal sympathetic denervation on cardiovascular inflammation and remodeling in essential hypertension / O. Dörr, C. Liebetau, H. Möllmann, et al. // *Clin Res Cardiol*. – 2015. – Vol. 104. – P. 175–184. DOI: 10.1007/s00392-014-0773-4.
165. Duckworth, W. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes / W. Duckworth, C. Abraira, T. Moritz et al. // *N Engl J Med*. – 2009. – Vol. 360. – P. 129–139.
166. Dudenbostel, T. Refractory hypertension: evidence of heightened sympathetic activity as a cause of antihypertensive treatment failure / T. Dudenbostel, M. C. Acelajado, R. Pisoni et al. // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 66, № 1. – P. 126–133. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05449.
167. Dudenbostel, T. Refractory versus resistant hypertension: Novel distinctive phenotypes / T. Dudenbostel, M. Siddiqui, N. Gharpure, D. A. Calhoun // *J Nat Sci*. – 2017. – Vol. 3, № 9. – P. e430. PMID:PM5640321.
168. Dudenbostel, T. Refractory hypertension: a novel phenotype of antihypertensive treatment failure / T. Dudenbostel, M. Siddiqui, S. Oparil, D. A. Calhoun // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 67, № 6. – P. 1085–1092. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06587.

169. Duprez, D. A. Aldosterone and the vasculature: mechanisms mediating resistant hypertension / D. A. Duprez // *The Journal of Clinical Hypertension*. – 2007. – Vol. 9. – P. 13–18.
170. Ebstein, M. Diabetes mellitus and hypertension / M. Ebstein, J. R. Sowers // *Hypertension*. – 1992. – Vol. 19. – P. 403–418.
171. Eguchi, K. Type 2 diabetes is associated with left ventricular concentric remodeling in hypertensive patients / K. Eguchi, K. Kario, S. Hoshida et al. // *Am J Hypertens*. – 2005. – Vol. 18. №1. – P. 23–29. DOI:10.1016/j.amjhyper.2004.08.024.
172. Ehrhart-Bornstein, M. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors / M. Ehrhart-Bornstein, V. Lamounier-Zepter, A. Schraven et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2003. – Vol. 100, № 24. – P. 14211–14216.
173. Eikelis, N. The effect of renal denervation on plasma adipokine profile in patients with treatment resistant hypertension / N. Eikelis, D. Hering, P. Marusic et al. // *Frontiers in Physiology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 369. DOI: 10.3389/fphys.2017.00369.
174. Eikelis, N. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 is reduced in patients with resistant hypertension after renal denervation / N. Eikelis, D. Hering, P. Marusic et al. // *Journal of Human Hypertension*, – 2017. – Vol. 31, № 4. – P. 248–252. DOI: 10.1038/jhh.2016.64.
175. Einarson, T. R. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017 / T. R. Einarson, A. Acs, C. Ludwig, U. H. Panton // *Cardiovascular Diabetology*. – 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 83. DOI: 10.1186/s12933-018-0728-6.
176. Emdin, C. A. Usual blood pressure and risk of new-onset diabetes: evidence from 4.1 million adults and a meta-analysis of prospective studies / C. A. Emdin, S. G. Anderson, M. Woodward, K. Rahimi // *J Am Coll Cardiol*. – 2015. – Vol. 66. – P. 1552–1562. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.07.059.
177. Emerging Risk Factors Collaboration et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 375, № 9733. – P. 2215–2222.
178. Engholm, M. Effects of renal denervation on coronary flow reserve and forearm dilation capacity in patients with treatment-resistant hypertension. A randomized, double-blinded, sham-controlled clinical trial / M. Engholm, J. B. Bertelsen, O. N. Mathiassen et al. // *Int. J. Cardiol*. – 2018. – Vol. 250. – P. 29–34. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.09.200.

179. Esler, M. Renal denervation for treatment of drug-resistant hypertension / M. Esler // *Trends in Cardiovascular Medicine*. – 2014. – Vol. 25, № 2. DOI: 10.1016/j.tcm.2014.09.014.
180. Esler, M. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover / M. Esler, G. Jennings, P. Korner et al. // *Hypertension*. – 1988. – Vol. 11, № 1. – P. 3–20.
181. Esler, M. D. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial / M. D. Esler, H. Krum, P. A. Sobotka et al. // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – P. 1903–1909.
182. Espeland, M. A. Influence of type 2 diabetes on brain volumes and changes in brain volumes: results from the Women's Health Initiative Magnetic Resonance Imaging studies / M. A. Espeland, R. N. Bryan, J. S. Goveas, et al. // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36, № 1. – P. 90–97. DOI: 10.2337/dc12-0555.
183. Ewen, S. Reduced effect of percutaneous renal denervation on blood pressure in patients with isolated systolic hypertension / S. Ewen, C. Ukena, D. Linz et al. // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 65. – P. 193–199. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04336.
184. Ewen, S. Blood pressure changes after catheter-based renal denervation are related to reductions in total peripheral resistance / S. Ewen, B. Cremers, M. R. Meyer et al. // *J Hypertens*. – 2015. – Vol. 33, № 12. – P. 2519–2525. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000752.
185. Ezzahti, M. Blood pressure and neurohormonal responses to renal nerve ablation in treatment-resistant hypertension / M. Ezzahti, A. Moelker, E. C. Friesema et al. // *J Hypertens*. – 2014. – Vol. 32, № 1. – P. 135–141. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283658ef7.
186. Fadl Elmula, F. E. M. Meta-analysis of randomized controlled trials of renal denervation in treatment-resistant hypertension Meta-analysis of randomized controlled trials of renal denervation in treatment-resistant hypertension / F. E. M. Fadl Elmula, Y. Jin, W.-Y. Yang et al. // *Blood Press*. – 2015. – Vol. 24. – P. 263–274. DOI: 10.3109/08037051.2015.1058595.
187. Faria, A. P. Adipokines: novel players in resistant hypertension / A. P. Faria, R. Modolo, V. Fontana, H. Moreno // *The Journal of Clinical Hypertension*. – 2014. – Vol. 16, № 10. – P. 754–759. DOI: 10.1111/jch.12399.
188. Faria, A. P. D. A proposed inflammatory score of circulating cytokines / adipokines associated with resistant hypertension, but dependent on obesity parameters / A. P. D. Faria, A. Ritter, M. V. Gasparetti et al. // *Arquivos*

- Brasileiros de Cardiologia (AHEAD). – 2019. – Vol. 112, № 4. DOI: 10.5935/abc.20190032.
189. Farrall, A. J. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease – systematic review and meta-analysis / A. J. Farrall, J. M. Wardlaw // *Neurobiol Aging*. – 2009. – Vol. 30. – P. 337–352. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.07.015.
190. Fatum, C. Effect of renal denervation therapy on sodium excretion in patients with resistant hypertension / C. Fatum, C. Gisbertz, F. Himmel et al. // *Eur Heart J*. – 2012. – Vol. 33. – P. 182–182.
191. Ferrannini, E. Diabetes and hypertension: the bad companions / E Ferrannini, W.C. Cushman // *The Lancet*. – 2012. – Vol. 380. –P. 601–10
192. Feyz, L. Effect of catheter-based renal denervation on left ventricular function, mass and (un) twist with two-dimensional speckle tracking echocardiography / L. Feyz, B. M. van Dalen, M. L. Geleijnse et al. // *Journal of Echocardiography*. – 2017. – Vol. 15, № 4. – P. 158–165.
193. Fontana, V. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension / V. Fontana, P. S. Silva, R. F. Gerlach, J. E. Tanus-Santos // *Clin. Chim. Acta*. – 2012. – Vol. 413. – P. 656–662. DOI: 10.1016/j.cca.2011.12.021.
194. Foreman, K. J. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories / K. J. Foreman, N. Marquez, A. Dolgert et al. // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 392. – P. 2052–2090.
195. Fornage, M. Biomarkers of inflammation and MRI-defined small vessel disease of the brain: the Cardiovascular Health Study / M. Fornage, Y. A. Chiang, E. S. O'Meara et al. // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39, № 7. – P. 1952–1959. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.508135.
196. Franck, G. Haemodynamic stress-induced breaches of the arterial intima trigger inflammation and drive atherogenesis / G. Franck, G. Even, A. Gautier et al. // *Eur Heart J*. – 2019. – Vol. 40, № 11. – P. 928–937. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy822.
197. Friedrich, S. Treatment resistant hypertension: results of a 2-year follow-up in real world / S. Friedrich, S. Schmidt, R. Dechend et al. // *J Hypertens*. – 2014. – Vol. 32. – P. e27–28.
198. Frieler, R. A. Immune cell and other noncardiomyocyte regulation of cardiac hypertrophy and remodeling / R. A. Frieler, R. M. Mortensen // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131, № 11. – P. 1019–1030.

199. Fukuda, H. Differences between treated and untreated hypertensive subjects in extent of periventricular hyperintensities observed on brain MRI / H. Fukuda, M. Kitani // *Stroke*. – 1995. – Vol. 9, № 26. – P. 1593–1597.
200. Fülesdi, B. Cerebrovascular reactivity and reserve capacity in type II diabetes mellitus / B. Fülesdi, M. Limburg, D. Bereczki et al. // *Journal of Diabetes and its Complications*. – 1999. – Vol. 13, № 4. – P. 191–199.
201. Gaddam, K. K. Narrative Review: The Emerging Clinical Implications of the Role of Aldosterone in the Metabolic Syndrome and Resistant Hypertension / K. K. Gaddam, M. K. Nishizaka, M. N. Pratt-Ubunama et al. // *Arch Intern Med*. – 2008. – Vol. 168, № 11. – P. 1159–1164. DOI: 10.1001/archinte.168.11.1159.
202. Gao, J. Sympathoinhibitory effect of radiofrequency renal denervation in spontaneously hypertensive rats with established hypertension / J. Gao, E. K. Kerut, F. Smart et al. // *Am J Hypertens*. – 2016. – Vol. 29, № 12. – P. 1394–1401. DOI: 10.1093/ajh/hpw089.
203. Garcia-Fernandez, N. The renal immune-inflammatory component of arterial hypertension: emerging therapeutic strategies / N. Garcia-Fernandez, J. Beaumont, M. U. Moreno et al. // *Cardiovascular Research*. – 2019. – Vol. 115. – P. 696–698. DOI: 10.1093/cvr/cvy280.
204. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 392. – P. 1923–94.
205. Geijselaers, S. L. C. Glucose regulation, cognition, and brainMRI in type 2 diabetes: a systematic review / S. L. C. Geijselaers, S. J. S. Sep, C. D. A. Stehouwer, G. J. Biessels // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2015. – Vol. 3. – P. 75–89.
206. Gerdts, E. Left ventricular hypertrophy offsets the sex difference in cardiovascular risk (the Campania Salute Network) / E. Gerdts, R. Izzo, C. Mancusi et al. // *Int. J. Cardiol*. – 2018. – Vol. 258. – P. 257–261. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.12.086.
207. Ghiadoni, L. Hypertension and endothelial dysfunction: therapeutic approach / L. Ghiadoni, S. Taddei, A. Viridis // *Curr Vasc Pharmacol*. – 2012. – Vol. 10. – P. 42–60.
208. Giacomo, Z. A. Resistant hypertension in patients with type 2 diabetes: Clinical correlates and association with complications / Z. A. Giacomo, E. Orsic, C. Fondellid et al. // *J Hypertens*. – 2014. – Vol. 32. – P. 1–10.

209. Gijo' n-Conde, T. Resistant hypertension: demography and clinical characteristics in 6292 patients in a primary health care setting / T. Gijo' n-Conde, A. Graciani, J. R. Banegas // *Rev Esp Cardiol.* – 2014. – Vol. 67, № 4. – P. 270–276.
210. Glassock, R. J. Ageing and the glomerular filtration rate: truths and consequences / R. J. Glassock, C. Winearls // *Trans Am Clin Climatol Assoc.* – 2009. – Vol. 120. – P. 419–428.
211. Goodfriend, T. L. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy / T. L. Goodfriend, D. A. Calhoun // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 43, № 3. – P. 518–524.
212. Gosse, P. Twenty-four-hour blood pressure monitoring to predict and assess impact of renal denervation: the DENERHTN study (renal denervation for hypertension) / P. Gosse, A. Cremer, H. Pereira et al. // *Hypertension.* – 2017. – Vol. 69. – P. 494–500. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08448.
213. Grassi, G. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension / G. Grassi, A. Mark, M. Esler // *Circ Res.* – 2015. – Vol. 116, № 6. – P. 976–90.
214. Grassi, G. Asymmetric and Symmetric Dimethylarginine and Sympathetic Nerve Traffic after Renal Denervation in Patients with Resistant Hypertension / G. Grassi, G. Seravalle, F. Q. Trevano et al. // *Clin Am Society of Nephrology.* – 2015. – Vol. 10, № 9. – P. 1560–7. DOI: 10.2215/CJN.01220215.
215. Grassi, G. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure / G. Grassi, F. Quarti-Tremano, G. Seravalle et al. // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 57. – P. 846–851. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164780.
216. Green, D. J. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? / D. J. Green, H. Jones, D. Thijssen et al. // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 57. – P. 363–369.
217. Gress, T. W. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus: Atherosclerosis Risk in Communities Study / T. W. Gress, F. J. Nieto, E. Shahar et al. // *N Engl J Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 905–912.
218. Grossman, E. Hypertension and diabetes / E. Grossman, F. H. Messerli // *Cardiovascular diabetology: Clinical, metabolic and inflammatory facets.* – Karger Publishers, 2008. – Vol. 45. – P. 82–106.
219. Gupta, P. Risk factors for nonadherence to antihypertensive treatment / P. Gupta, P. Patel, B. Štrauch, et al. // *Hypertension.* – 2017. – Vol 69, №. 6. – P. 1113-1120. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08729

220. Guyton, A. C. Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension / A. C. Guyton, T. G. Coleman, A. W. Cowley et al. // *The American Journal of Medicine*. – 1972. – Vol. 52, № 5. – P. 584–594. DOI: 10.1016/0002-9343 (72)90050-2.
221. Guzik, T. J. Oxidative stress, inflammation, and vascular aging in hypertension / T. J. Guzik, R. M. Touyz // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 70, № 4, – P. 660–667. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.07802.
222. Habes, M. White matter hyperintensities and imaging patterns of brain ageing in the general population / M. Habes, G. Erus, J. B. Toledo et al. // *Brain*. – 2016. – Vol. 139, № 4. – P. 1164–1179.
223. Hamdidouche, I. Is renal denervation an alternative or a complement to aldosterone antagonists in treatment of resistant hypertension? / I. Hamdidouche, P. Boutouyrie // *J Hypertens*. – 2017. – Vol. 35, № 5. – P. 955–957.
224. Hammer, T. Favorable effects on arterial stiffness after renal sympathetic denervation for the treatment of resistant hypertension: a cardiovascular magnetic resonance study / T. Hammer, K. A. Langlo, P. E. Goa et al. // *J Vasc Diagn Interv*. – 2016. – Vol. 4. – P. 45–51.
225. Hanus, K. M. Relationship between gender and clinical characteristics, associated factors, and hypertension treatment in patients with resistant hypertension / K. M. Hanus, A. Prejbisz, J. Gaşowski et al. // *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*. – 2017. – Vol. 75, № 5. – P. 421–431. DOI: 10.5603/KP.a2017.0020.
226. Harris, K. F. Interactions between autonomic nervous system activity and endothelial function: a model for the development of cardiovascular disease / K. F. Harris, K. A. Matthews // *Psychosomatic Medicine*. – 2004. – Vol. 66, № 2. – P. 153–164.
227. Hashimoto, J. Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension / J. Hashimoto, S. Ito // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 58. – P. 839–846. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177469.
228. Hedman, A. M. Human brain changes across the life span: a review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies / A. M. Hedman, N. E. van Haren, H. G. Schnack et al. // *Human brain mapping*. – 2012. – Vol. 33, № 8. – P. 1987–2002.
229. Hegde, A. N. Differential diagnosis for bilateral abnormalities of the basal ganglia and thalamus / A. N. Hegde, S. Mohan, N. Lath et al. // *Radiographics*. – 2011. – Vol. 31, № 1. – P. 5–30. DOI: 10.1148/rg.311105041.

230. Hemmingsen, B. Intensive glycemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials / B. Hemmingsen, S. S. Lund, C. Gluud et al. // *BMJ*. – 2011. – Vol. 343. – d6898.
231. Henegar, J. R. Catheter-based radiofrequency renal denervation: location effects on renal norepinephrine / J. R. Henegar, Y. Zhang, C. Hata et al. // *Am J Hypertens*. – 2015. – Vol. 28, № 7. – P. 909–914. DOI: 10.1093/ajh/hpu258.
232. Hering, D. Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension / D. Hering, E. A. Lambert, P. Marusic et al. // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 61. – P. 457–464. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00194.
233. Hering, D. Renal artery anatomy affects the blood pressure response to renal denervation in patients with resistant hypertension / D. Hering, P. Marusic, A. S. Walton et al. // *Int. J. Cardiol*. – 2016. – Vol. 202. – P. 388–393.
234. Hering, D. Effect of renal denervation on kidney function in patients with chronic kidney disease / D. Hering, P. Marusic, J. Duval et al. // *Int. J. Cardiol*. – 2017. – Vol. 232. – P. 93–97. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.01.047.
235. Hering, D. Recent advances in the pathophysiology of arterial hypertension: potential implications for clinical practice / D. Hering, A. Trzebski, K. Narkiewicz // *Pol Arch Intern Med*. – 2017. – Vol. 127, № 3. – P. 195–204. DOI: 10.20 452/pamw.3971.
236. Hewitson, T. D. Progression of tubulointerstitial fibrosis and the chronic kidney disease phenotype – role of risk factors and epigenetics / T. D. Hewitson, S. G. Holt, E. R. Smith // *Front. Pharmacol*. – 2017. – Vol. 8. – P. 1–8. DOI: 10.3389/fphar.2017.00520.
237. Hijmering, M. L. Sympathetic activation markedly reduces endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation / M. L. Hijmering, E. S. Stroes, J. Olijhoek et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2002. – Vol. 39, № 4. – P. 683–688. DOI: 10.1016/S0735-1097 (01)01786-7.
238. Hohl, M. Modulation of the sympathetic nervous system by renal denervation prevents reduction of aortic distensibility in atherosclerosis prone ApoE-deficient rats / M. Hohl, D. Linz, P. Fries et al. // *Journal of Translational Medicine*. – 2016. – Vol. 14, № 1. – P. 167. DOI: 10.1186/s12967-016-0914-9.
239. Holtrop, J. Apparent therapy-resistant hypertension as risk factor for the development of type 2 diabetes mellitus / J. Holtrop, W. Spiering, H. M. Nathoe et al. // *J Hypertens*. – 2020. – Vol. 38, № 1. – P. 45–51. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002227.

240. Hong, M. N. Renal denervation attenuates aldosterone expression and associated cardiovascular pathophysiology in angiotensin II-induced hypertension / M. N. Hong, X. D. Li, D. R. Chen et al. // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, № 42. – P. 67828.
241. Huggett, R. J. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension / R. J. Huggett, E. M. Scott, S. G. Gilbey et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 3097–3101. DOI: 10.1161/01.CIR.0000103123.66264.FE.
242. Iadecola, C. Neurovascular and cognitive dysfunction in hypertension: epidemiology, pathobiology, and treatment / C. Iadecola, R. F. Gottesman // *Circulation Research*. – 2019. – Vol. 124, № 7. – P. 1025–1044. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313260.
243. Ichida, Y. Effect of atorvastatin on in vitro expression of resistin in adipocytes and monocytes/macrophages and effect of atorvastatin treatment on serum resistin levels in patients with type 2 diabetes / Y. Ichida, G. Hasegawa, M. Fukui et al. // *Pharmacology*. – 2006. – Vol. 76. – P. 34–39. DOI: 10.1159/000088948".
244. Iketani, T. The influence of the peripheral reflection wave on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension / T. Iketani, Y. Iketani, K. Takazawa, A. Yamashina // *Hypertension Research*. – 2000. – Vol. 23, № 5. – P. 451–458.
245. Inaba, Y. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis / Y. Inaba, J. A. Chen, S. R. Bergmann // *Int J Cardiovasc Imaging*. – 2010. – Vol. 26. – P. 631–640.
246. Ivy, J. R. Pressure natriuresis and the renal control of arterial blood pressure / J. R. Ivy // *The Journal of Physiology*. – 2014. – Vol. 592, № 18. – P. 3955–3967. DOI: 10.1113/jphysiol.2014.271676.
247. Jia, G. Role of renin-angiotensin-aldosterone system activation in promoting cardiovascular fibrosis and stiffness / G. Jia, A. R. Aroor, M. A. Hill, J. R. Sowers // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 72, № 3. – P. 537–548. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11065.
248. Jiang, Y. Resistin induces hypertension and insulin resistance in mice via a tlr4-dependent pathway / Y. Jiang, L. Lu, Y. Hu et al. // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – P. 22193. DOI: 10.1038/srep22193.
249. Jiang, W. Effect of renal denervation procedure on left ventricular hypertrophy of hypertensive rats and its mechanisms / W. Jiang, L. Tan, Y. Guo et al. // *Acta Cir. Bras*. – 2012. – Vol. 27, № 11. – P. 815–820.
250. 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 / U. Kampmann, O. N. Mathiassen, K. L. Christensen et al. // *J. of Diabetes Research.* – 2017. – Vol.2017. – Article ID 6915310. DOI: 10.1155/2017/6915310.
251. Kandzari, D. E. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial / D. E. Kandzari, D. L. Bhatt, S. Brar et al. // *Eur Heart J.* – 2015. – Vol. 36. – P. 219–22. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu441.
252. Kandzari, D. E. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial / D. E. Kandzari, M. Böhm, F. Mahfoud et al. // *The Lancet.* – 2018. – Vol. 391. – P. 2346–2355.
253. Kario, K. Prognosis in relation to blood pressure variability: pro side of the argument / K. Kario // *Hypertension.* – 2015. – Vol. 65, № 6. – P. 1163–1169. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.04800.discussion 9.
254. Karmazyn, M. Leptin as a cardiac hypertrophic factor: a potential target for therapeutics / M.Karmazyn, D. M. Purdham, V.Rajapurohitam, A.Zeidan // *Trends in Cardiovascular Medicine.* – 2007. – Vol. 17, № 6. – P. 206–211. DOI: 10.1016/j.tcm.2007.06.001Get rights and content.
255. Kasiakogias, A. Cardiovascular morbidity of severe resistant hypertension among treated uncontrolled hypertensives: a 4-year follow-up study / A. Kasiakogias, C. Tsioufis, K. Dimitriadis et al. // *J Hum Hypertens.* – 2018. – Vol. 32. – P. 487–49. DOI: 10.1038/s41371-018-0065-y.
256. Katayama, T. Long-term renal denervation normalizes disrupted blood pressure circadian rhythm and ameliorates cardiovascular injury in a rat model of metabolic syndrome / T. Katayama, D. Sueta, K. Kataoka et al. // *J Am Heart Assoc.* – 2013. – Vol. 2, № 4. – P. e000197. DOI: 10.1161/JAHA.113.000197.
257. Katholi, R. E. Renal nerves in the pathogenesis of hypertension in experimental animals and humans / R. E. Katholi // *Am J Physiol.* – 1983. – Vol. 245. – P. F1–F14.
258. Kaufmann, P. A. Reversal of abnormal coronary vasomotion by calcium antagonists in patients with hypercholesterolemia / P. A. Kaufmann, J. Frielingsdorf, L. Mandinov et al. // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 1348–1354.
259. Kearney, P. M. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data / P. M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds et al. // *The Lancet.* – 2005. – Vol. 365, № 9455. – P. 217–223. DOI: 10.1016/S0140-6736 (08)60655-8).

260. Kenney, M. J. Autonomic nervous system and immune system interactions / M. J. Kenney, C. K. Ganta // *Compr Physiol.* – 2014. – Vol. 4, № 3. – P. 1177–1200. DOI:10.1002/cphy.c130051.
261. Khan, G. Detection of cerebral atrophy in type-II diabetes mellitus by magnetic resonance imaging of brain / G. Khan, N. Khan, A. Aziz // *Journal of Ayub Medical College Abbottabad.* – 2010. – Vol. 22, № 2. – P. 67–70.
262. Kim, J. Renal denervation prevents long-term sequelae of ischemic renal injury / J. Kim, B. J. Padanilam // *Kidney International.* – 2015. – Vol. 87. – P. 350–358. DOI: 10.1038/ki.2014.300.
263. Kim, Y. S. Dynamic cerebral autoregulatory capacity is affected early in Type 2 diabetes / Y. S. Kim, R. V. Immink, W. J. Stok et al. // *Clin. Sci.* – 2008. – Vol. 115. – P. 255–262. DOI: 10.1042/CS20070458.
264. Kim-Mitsuyama, S. Critical role of angiotensin II in excess salt-induced brain oxidative stress of stroke-prone spontaneously hypertensive rats / S. Kim-Mitsuyama, E. Yamamoto, T. Tanaka et al. // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36. – P. 1083–1088.
265. Kindermann, I. Improvement in health-related quality of life after renal sympathetic denervation in real-world hypertensive patients: 12-month outcomes in the Global SYMPPLICITY Registry / I. Kindermann, S. M. Wedegärtner, F. Mahfoud et al. // *J Clin Hypertens.* – 2017. – Vol. 19, № 9. – P. 833–839. DOI: 10.1111/jch.13007.
266. Kirabo, A. A new paradigm of sodium regulation in inflammation and hypertension / A. Kirabo // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* – 2017. – Vol. 313, № 6. – P. R706–R710. DOI:10.1152/ajpregu.00250.2017.
267. Kiuchi, M. G. Long-term effects of renal sympathetic denervation on hypertensive patients with mild to moderate chronic kidney disease / M. G. Kiuchi, M. L. Graciano, M. A. Carreira et al. // *J Clin Hypertens.* – 2016. – Vol. 18. – P. 190–196.
268. Kiuchi, M. G. Proof of concept study: improvement of echocardiographic parameters after renal sympathetic denervation in CKD refractory hypertensive patients / M. G. Kiuchi, Jr. D. Mion, M. L. Graciano et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 207. – P. 6–12.
269. Klima, L. Structure and function of large arteries in hypertension in relation to oxidative stress markers / L. Klima, K. Kawecka-Jaszcz, K. Stolarz-Skrzypek et al. // *Kardiol Pol.* – 2013. – Vol. 71. – P. 917–923. DOI: 10.5603/KP.2013.0226.
270. Knudsen, ST. Endothelial dysfunction, ambulatory pulse pressure and albuminuria are associated in Type 2 diabetic subjects / S. T. Knudsen //

- Diabetic Medicine. – 2007. – Vol. 24, № 8. – P. 911–915. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2007.02197.x.
271. Korim, W. S. In renovascular hypertension, TNF- $\alpha$  type-1 receptors in the area postrema mediate increases in cardiac and renal sympathetic nerve activity and blood pressure / W. S. Korim, K. Elsaafien, J. R. Basser et al. // Cardiovascular Research. – 2019. – Vol. 115, № 6. – P. 1092–1101. DOI: 10.1093/cvr/cvy268.
272. Korostovtseva, L. Dynamics of asymmetric dimethylarginine after renal denervation in patients with resistant hypertension / L. Korostovtseva, S. Kravchenko, M. Ionov et al. // J Hypertens. – 2018. – Vol. 36. – P. e23. DOI: 10.1097/01.hjh.0000539023.37145.a5.
273. Krum, H. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant HTN: a multicentre safety and proof-of principle cohort study / H. Krum, M. Schlaich, R. Whitbourn et al. // The Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 1275–1281.
274. Krum, H. Device-based antihypertensive therapy: therapeutic modulation of the autonomic nervous system / H. Krum, P. Sobotka, F. Mahfoud et al. // Circulation. – 2011. – Vol. 123. – P. 209–215.
275. Krumholz, H. M. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study / H. M. Krumholz, M. Larson, D. Levy // J Am Coll Cardiol. – 1995. – Vol. 25, № 4. – P. 879–884. DOI: 10.1016/0735-1097(94)00473-4.
276. Kuch, B. Sex-specific determinants of left ventricular mass in pre-diabetic and type 2 diabetic subjects: the Augsburg Diabetes Family Study / B. Kuch, W. Von Scheidt, W. Peter et al. // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30, № 4. – P. 946–952. DOI: 10.2337/dc06-2123.
277. Kuznetsova, T. Doppler indexes of left ventricular systolic and diastolic flow and central pulse pressure in relation to renal resistive index / T. Kuznetsova, N. Cauwenberghs, J. Knez et al. // Am J Hypertens. – 2015. – Vol. 28. – P. 535–545. DOI: 10.1093/ajh/hpu185.
278. Lan, G. Renal denervation procedure attenuates myocardial fibrosis via suppression of cardiac renin-angiotensin system activity in Spontaneously Hypertensive Rats / G. Lan, Q. Xu, X. Cai et al. // J Am Coll Cardiol. – 2014. – Vol. 64, № 16. – P. C171.
279. Landsberg, L. Insulin resistance, energy balance and sympathetic nervous system activity / L. Landsberg // Clinical and experimental hypertension. Part A: Theory and Practice. – 1990. – Vol. 12, № 5. – P. 817–830. DOI: 10.3109/10641969009073502.

280. Lang, D. Anti-inflammatory effects and prediction of blood pressure response by baseline inflammatory state in catheter-based renal denervation / D. Lang, A. Nahler, T. Lambert et al. // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2016. – Vol. 18. – P. 1173–1179. DOI: 10.1111/jch.12844.
281. Last, D. Global and regional effects of type 2 diabetes on brain tissue volumes and cerebral vasoreactivity / D. Last, D. C. Alsop, A. M. Abduljalil et al. // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30, № 5. – P. 1193–1199.
282. Lastra, G. Type 2 diabetes mellitus and hypertension: an update / G. Lastra, S. Syed, L. R. Kurukulasuriya et al. // *Endocrinology and Metabolism Clinics*. – 2014. – Vol. 43, № 1. – P. 103–122. <http://dx.DOI.org/10.1016/j.ecl.2013.09.005>.
283. Levelt, E. Relationship between left ventricular structural and metabolic remodeling in type 2 diabetes / E. Levelt, M. Mahmood, S. K. Piechnik et al. // *Diabetes*. – 2016. – Vol. 65, № 1. – P. 44–52. DOI: 10.2337/db15-0627.
284. Levy, D. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study / D. Levy, R. J. Garrison, D. D. Savage et al. // *N Engl J Med*. – 1990. – Vol. 322. – P. 1561–1566.
285. Li, Z. Carotid vulnerable plaques are associated with circulating leukocytes in acute ischemic stroke patients: an clinical study based on contrast-enhanced ultrasound / Z. Li, Y. Bai, W. Li et al. // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8. – P. 8849. DOI: 10.1038/s41598-018-27260-0.
286. Li, Z.Z. Renal sympathetic denervation improves cardiac dysfunction in rats with chronic pressure overload / Z. Z. Li, H. Jiang, D. Chen et al. // *Physiol. Res*. – 2015. – Vol. 64. – Vol. 5. – P. 653–662.
287. Li, K. Hypotensive effects of renal denervation in spontaneously hypertensive rat based on ultrasonic contrast imaging / K. Li, J. Tian, Y. Zhang et al. // *Computerized Medical Imaging and Graphics*. – 2017. – Vol. 58. – P. 56–61. DOI: 10.1016/j.compmedimag.2017.01.006
288. Li, T. Impact of hypertension with or without diabetes on left ventricular remodeling in rural Chinese population: a cross-sectional study / T. Li, S. Chen, X. Guo et al. // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 206. DOI: 10.1186/s12872-017-0642-y.
289. Li, Z. Z. Renal sympathetic denervation improves cardiac dysfunction in rats with chronic pressure overload / Z. Z. Li, H. Jiang, D. Chen et al. // *Physiological Research*. – 2015. – Vol. 64, № 5. DOI: 10.33549/physiolres.932912.
290. Liao, S. Y. Improvement of myocardial function following catheter-based renal denervation in heart failure / S. Y. Liao, Z. Zhen, Y. Liu et al. // *JACC*:

- Basic to Translational Science. – 2017. – Vol. 2, № 3. – P. 270–281. DOI: 10.1016/j.jacbts.2017.03.009.
291. Lim, S. S. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / S. S. Lim, T. Vos, A. D. Flaxman et al. // *The Lancet*. – 2012. – Vol. 380. – P. 2224–2260.
292. Lim, H. S. Arterial stiffness in diabetes and hypertension / H. S. Lim, G. Y. H. Lip // *Journal of Human Hypertension*. – 2004. – Vol. 18, № 7. – P. 467–468.
293. Lindhorst, J. Differences in hypertension between blacks and whites: an overview / J. Lindhorst, N. Alexander, J. Blignaut, B. Rayner // *Cardiovascular Journal of Africa*. – 2007. – Vol. 18, № 4. – P. 241–247. PMID: 17940670.
294. Liu, Q. Renal denervation findings on cardiac and renal fibrosis in rats with isoproterenol induced cardiomyopathy / Q. Liu, Q. Zhang, K. Wang et al. // *Scientific Reports*. – 2015. – Vol. 5. – P. 18582. DOI: 10.1038/srep18582.
295. Lohrke, J. 25 years of contrast-enhanced MRI: developments, current challenges and future perspectives / J. Lohrke, T. Frenzel, J. Endrikat et al. // *Adv Ther*. – 2016. – Vol. 33. – P. 1–28. DOI: 10.1007/s12325-015-0275-4.
296. Lopes, H. F. Inflammatories markers and arterial hypertension / H. F. Lopes // *Rev. Bras. Hipertens*. – 2005. – Vol. 12. – P. 112–113.
297. Low, A. Inflammation and cerebral small vessel disease: A systematic review / A. Low, E. Mak, J. B. Rowe et al. // *Ageing Research Reviews*. – 2019. – Vol. 53. – P. 100916.
298. Maclulich, A. M. Higher systolic blood pressure is associated with increased water diffusivity in normal-appearing white matter / A. M. Maclulich, K. J. Ferguson, L. M. Reid et al. // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – P. 3869–3871. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.547877.
299. Mahfoud, F. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension / F. Mahfoud, B. Cremers, J. Jankner et al. // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60. – P. 419–424. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193870.
300. Mahfoud, F. Impact of lesion placement on efficacy and safety of catheter-based radiofrequency renal denervation / F. Mahfoud, S. Tunev, S. Ewen et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2015. – Vol. 66. – P. 1766–1775.
301. Mahfoud, F. 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 / F. Mahfoud, D. Urban,

- D. Teller et al. // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 2224–2231b. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu093.
302. Mahfoud, F. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry / F. Mahfoud, M. Böhm, R. Schmieder et al. // *Eur Heart J.* – 2019. – Vol. 00. – P. 1–10. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz118.
303. Mahfoud, F. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study / F. Mahfoud, M. Schlaich, I. Kindermann et al. // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123. – P. 1940–1946.
304. Mahfoud, F. Impact of lesion placement on efficacy and safety of catheter-based radiofrequency renal denervation / F. Mahfoud, S. Tunev, S. Ewen et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. – Vol. 66, № 16. – P. 1766–1775. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.08.018.
305. Mahfoud, F. Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: data from SYMPPLICITY HTN-3 and the Global SYMPPLICITY Registry / F. Mahfoud, G. Bakris, D. L. Bhatt et al. // *Eur Heart J.* – 2017. – Vol. 38, № 2. – P. 93–100. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw325.
306. Mahfoud, F. Predictors of nonresponse to renal denervation in a real world population of patients with uncontrolled hypertension: Analysis of the Global SYMPPLICITY Registry. EuroPCR 2014 / F. Mahfoud.
307. Mako, K. Comparative evaluation of resistant and refractory hypertension clinical and ABPM data / K. Mako, C. Ureche, Z. Jeremias // *J Hypertens.* – 2018. – Vol. 36. – P. e53. DOI: 10.1097/01.hjh.0000539109.65785.d3.
308. Mancia, G. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome / G. Mancia, P. Bousquet, J. L. Elghozi et al. // *J Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 909–20.
309. Mancia, G. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage / G. Mancia, G. Grassi, C. Giannattasio, G. Seravalle // *Hypertension.* – 1999. – Vol. 34. – P. 724–728.
310. Mancia, G. Mechanisms and clinical implications of blood pressure variability / G. Mancia, G. Grassi // *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* – 2000. – Vol. 35. – P. S15–S19. DOI: 10.1097/00005344-200000004-00003.
311. Mancia, G. The autonomic nervous system and hypertension / G. Mancia, G. Grassi // *Circ Res.* – 2014. – Vol. 114, № 11. – P. 1804–14.
312. Mancusi, C. Impact of isolated systolic hypertension on normalization of left ventricular structure during antihypertensive treatment (the LIFE study) /

- C. Mancusi, E. Gerds, G. De Simone et al. // *Blood Pressure*. – 2014. – Vol. 23. – P. 206–212.
313. Margolis, J. Adherence to aldosterone-blocking agents in patients with heart failure / J. Margolis, R. A. Gerber, C. Roberts, M. Gheorghide // *Am J Ther*. – 2010. – Vol. 17. – P. 446–454.
314. Markus, H. S. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath holding as the vasodilatory stimulus / H. S. Markus, M. Harrison // *Stroke*. – 1992. – Vol. 23. – P. 668–673. DOI: 10.1161/01.str.23.5.668.
315. Markus, H. S. Markers of endothelial and hemostatic activation and progression of cerebral white matter hyperintensities: longitudinal results of the Austrian Stroke Prevention Study / H. S. Markus, B. Hunt, K. Palmer et al. // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36. – P. 1410–1414. DOI: 10.1161/01.STR.0000169924.60783.d4.
316. Masiha, S. Inflammatory markers are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in a population-based sample of elderly men and women / S. Masiha, J. Sundström, L. Lind // *Journal of Human Hypertension*. – 2013. – Vol. 27, № 1. – P. 13–17.
317. Matous, D. Effect of renal denervation on glucose metabolism after a 12 month follow-up / D. Matous, O. Jiravsky, I. Nykl, B. Marian // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub*. – 2015. – Vol. 159, № 2. – P. 246–250.
318. Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prognostic value of flow-mediated vasodilation in brachial artery and fingertip artery for cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. – 2015. – Vol. 4, №. 11. P. 1–15. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002270>
319. Maximova, A. S. Contrast-enhanced MRI of aortal atherosclerosis: syndrome types and prediction of dissection / A. S. Maximova, V. E. Babokin, I. L. Bukhovets et al. // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. – 2015. – Vol. 17. DOI: 10.1186/1532-429X-17-S1-P256.
320. McMaster, W. G. Inflammation, immunity and hypertensive end-organ damage / W. G. McMaster, A. Kirabo, M. S. Madhur, D. G. Harrison // *Circ Res*. – 2015. – Vol. 116. – P.1022–1033. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303697.
321. Mehta, S. K. Left Ventricular Hypertrophy, Subclinical Atherosclerosis, and Inflammation / S. K. Mehta, J. E. Rame, A. Khera et al. // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 49, № 6. – P.1385–1391.

322. Meissner, A. Hypertension and the brain: a risk factor for more than heart disease / A. Meissner // *Cerebrovascular Diseases*. – 2016. – Vol. 42, № 3–4. – P.255–262. DOI: 10.1159/000446082.
323. Menon, D. Differential effects of chlorthalidone versus spironolactone on muscle sympathetic nerve activity in hypertensive patients / D. Menon, D. Arbique, Z. Wang et al. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2009. – Vol. 94. – P.1361–1366.
324. Messerli, F. H. Wilder's principle: pre-treatment value determines post-treatment response / F. H. Messerli, S. Bangalore, R. E. Schmieder // *Eur Heart J*. – 2015. – Vol. 36, № 9. – P.576–579. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu467.
325. Miller, V. M. Universality of sex differences in cardiovascular outcomes: where do we go from here? / V. M. Miller // *Eur Heart J*. – 2020. – Vol. 41, № 17. – P.1697–1699. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa310.
326. Mirosławska, A. Successful renal denervation for resistant hypertension fails to improve insulin resistance as assessed by hyperinsulinemic euglycemic step-clamp and glucose tracer infusion / A. Mirosławska, P. Gjøessing, M. Solbu et al. // *J. Hypertens*. – 2016. – Vol. 34. – Suppl. 2. – P. e170.
327. Modolo, R. Refractory and resistant hypertension: characteristics and differences observed in a specialized clinic / R. Modolo, A. P. Faria, A. R. Sabbatini et al. // *J Am Soc Hypertens*. – 2015. – Vol. 9, № 5. – P.397–402. DOI: 10.1016/j.jash.2015.03.005.
328. Modolo, R. Predictors of silent myocardial ischemia in resistant hypertensive patients / R. Modolo, A. P. de Faria, M. O. Paganelli et al. // *Am J Hypertens*. – 2015. – Vol. 28, № 2. – P.200–207. DOI: 10.1093/ajh/hpu140.
329. Mohammad, A. The Prevalence of Resistant Hypertension Among Type 2 Diabetic Patients Attending the National Center for Diabetes, Endocrinology, and Genetics / A. Mohammad, M. Abujbara, J. Alshraideh et al. // *Journal of Endocrinology and Metabolism*. – 2017. – Vol. 7, № 5. – P.153–158. DOI: DOI: 10.14740/jem448e.
330. Moller, D. E. Potential role of TNF- $\alpha$  in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes / D. E. Moller // *Trends Endocrinol. Metab*. – 2000. – Vol. 11, № 6. – P.212–217.
331. Moraes, C. de H. High-circulating leptin levels are associated with increased blood pressure in uncontrolled resistant hypertension / C. de H. Moraes, V. N. Figueiredo, A. P. C. Faria et al. // *Journal of Human Hypertension*. – 2013. – Vol. 7. – P.225–230. DOI: 10.1038/jhh.2012.29.
332. Moran, C. Type 2 diabetes mellitus, brain atrophy, and cognitive decline / C. Moran, R. Beare, W. Wang, et al. // *Neurology*. – 2019. – Vol. 92, № 8. – P. e823–e830. DOI: 10.1007/s00125-018-4778-9.

333. Moran, C. Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition / C. Moran, T. G. Phan, J. Chen et al. // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36, № 12. – P. 4036–4042.
334. Mordi, I. Endothelial dysfunction in human essential hypertension / I. Mordi, N. Mordi, C. Delles, N. Tzemos // *J Hypertens*. – 2016. – Vol. 34, № 8. – P.1464–1472. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000965.
335. Moreno, B. Glycated hemoglobin correlates with arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with resistant hypertension and uncontrolled diabetes mellitus / B. Moreno, A. P. de Faria, A. M. V. Ritter et al. // *J Clin Hypertens*. – 2018. – Vol. 20. – P. 910– 917. DOI: 10.1111/jch.13293.
336. Moroni, F. Cardiovascular disease and brain health: Focus on white matter hyperintensities / F. Moroni, E. Ammirati, M. A. Rocca et al. // *IJC heart & vasculature*. – 2018. – Vol. 19. – P. 63–69. DOI: 10.1016/j.ijcha.2018.04.006.
337. Morrish, N. J. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes / N. J. Morrish, S. L. Wang, L. K. Stevens et al. // *Diabetologia*. – 2001. – Vol. 44, № 2. – P. S14.
338. Mountfort, K. Catheter-based Renal Sympathetic Denervation – Long-term Symplicity™ Renal Denervation Clinical Evidence, New Data and Future Perspectives / K. Mountfort, F. Mahfoud, R. Schmieder et al. // *Interventional Cardiology Review*. – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. 118. PMID: PMC5808595. PMID: 29588763.
339. Muiesan, M. L. Resistant hypertension and target organ damage / M. L. Muiesan, M. Salvetti, D. Rizzoni et al. // *Hypertension Research*. – 2013. – Vol. 36, № 6. – P. 485–491.
340. Muriach, M. Diabetes and the brain: oxidative stress, inflammation, and autophagy / M. Muriach, M. Flores-Bellver, F. J. Romero, J. M. Barcia // *Oxid. Med. Cell Longev*. – 2014. – Vol. 2014. – Article ID 102158. DOI: 10.1155/2014/1021.
341. Muscelli, E. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension / E. Muscelli, A. Natali, S. Bianchi et al. // *Am J Hypertens*. – 1996. – Vol. 9. – P. 746–752.
342. Nakagawa, T. Renal denervation prevents stroke and brain injury via attenuation of oxidative stress in hypertensive rats / T. Nakagawa, Y. Hasegawa, K. Uekawa et al. // *J Am Heart Assoc*. – 2013. – Vol. 2, № 5. – P. e000375.
343. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement

- studies with 19.1 million participants // *The Lancet*. – 2017. – Vol. 389. – P. 37–55. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)31919-5.
344. Neil, H. A. Cerebral blood flow increases during insulin-induced hypoglycaemia in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients and control subjects / H. A. Neil, E. A. Gale, S. J. Hamilton et al. // *Diabetologia*. – 1987. – Vol. 30, № 5. – P. 305–309.
345. Nezu, T. Endothelial dysfunction is associated with the severity of cerebral small vessel disease / T. Nezu, N. Hosomi, S. Aoki et al. // *Hypertension Research*. – 2015. – Vol. 38, № 4. – P. 291–297.
346. Nishi, E. E. Renal denervation reduces sympathetic overactivation, brain oxidative stress, and renal injury in rats with renovascular hypertension independent of its effects on reducing blood pressure / E. E. Nishi, N. R. Lopes, G. N. Gomes et al. // *Hypertension Research*. – 2019. – Vol. 42, № 5. – P. 628–640. DOI: 10.1038/s41440-018-0171-9.
347. Norlander, A. E. The immunology of hypertension / A. E. Norlander, M. S. Madhur, D. G. Harrison // *Exp. Med.* – 2018. – Vol. 215, № 1. – P. 21–33. DOI: 10.1084/jem.20171773.
348. Norlander, A. E. Inflammatory cytokines regulate renal sodium transporters: how, where and why? / A. E. Norlander, M. S. Madhur // *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2017. – Vol. 313. – P. F141–F144. DOI: 10.1152/ajprenal.00465.2016.
349. Novak, V. Cerebral blood flow velocity and periventricular white matter hyperintensities in type 2 diabetes / V. Novak, D. Last, D. C. Alsop et al. // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29, № 7. – P. 1529–1534.
350. Nwankwo, T. Hypertension among adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2012 / T. Nwankwo, S. S. Yoon, V. Burt, Q. Gu // *NCHS Data Brief*. – 2013. – Vol. 133. – P. 1–8.
351. O'Neill, W. C. Renal resistive index: a case of mistaken identity / W. C. O'Neill // *Hypertension*. – 2014. – Vol. 64. – P. 915–917. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04183.
352. Ogama, N. Postprandial Hyperglycemia Is Associated With White Matter Hyperintensity and Brain Atrophy in Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus / N. Ogama, T. Sakurai, S. Kawashima et al. // *Front. Aging Neurosci*. – 2018. – Vol. 10. – P. 273. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00273".
353. Ogurtsova, K. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 / K. Ogurtsova, J. D. da Rocha Fernandes, Y. Huang et al. // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2017. – Vol. 128. – P. 40–50. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.

354. Okin, P. M. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events / P. M. Okin, R. B. Devereux, S. Jern et al. // *JAMA*. – 2004. – Vol. 292. – P. 2343–2349.
355. Oliva, R. V. Sympathetic activation in resistant hypertension: theory and therapy / R. V. Oliva, G. L. Bakris // *Semin Nephrology*. – 2014. – Vol. 34, № 5. – P. 550–559.
356. Olson, N. C. Circulating Levels of TNF- $\alpha$  are associated with impaired glucose tolerance, increased insulin resistance, and ethnicity: the insulin resistance atherosclerosis study / N. C. Olson, P. W. Callas, R. P. Tracy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97, № 3. – P. 1032–1040.
357. Ott, C. Renal denervation preserves renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension / C. Ott, F. Mahfoud, A. Schmid et al. // *J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 33, № 6. – P. 1261–1266.
358. Ott, C. Retinal microperfusion after renal denervation in treatment-resistant hypertensive patients / C. Ott, J. M. Harazny, A. Schmid et al. // *Clin Res Cardiol.* – 2015. – Vol. 104. – P. 782–789. DOI: 10.1007/s00392-015-0845-0.
359. Palmieri, V. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: hypertension genetic epidemiology network (hyperGEN) study / V. Palmieri, J. N. Bella, D. K. Arnett et al. // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 102–107.
360. Pan, J. A. Extracellular volume by cardiac magnetic resonance is associated with biomarkers of inflammation in hypertensive heart disease / J. A. Pan, E. Michaëlsson, P. W. Shaw et al. // *J. Hypertens.* – 2019. – Vol. 37, № 1. – P. 65–72. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001875.
361. Papademetriou, V. Now That Renal Denervation Works, How Do We Proceed? / V. Papademetriou, K. Stavropoulos, M. Doumas, K. Tsioufis // *Circulation Research*. – 2019. – Vol. 124, № 5. – P. 693–695. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.314695.
362. Papazafiropoulou, A. Prevalence and characteristics of resistant hypertension among Greek type 2 diabetic subjects / A. Papazafiropoulou, A. Sotiropoulos, A. Kokolaki et al. // *Journal of Medicine and Medical Science*. – 2011. – Vol. 2, № 6. – P. 910–913.
363. Parati, G. Prognostic value of blood pressure variability and average blood pressure levels in patients with hypertension and diabetes / G. Parati, J. E. Ochoa, P. Salvi et al. // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36. – P. S312–S324. DOI: 10.2337/dcS13-2043.

364. Park, K. H. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches / K. H. Park, W. J. Park // *J Korean Med Sci.* – 2015. – Vol. 30, № 9. – P. 1213–1225.
365. Patel, H. C. Effects of renal denervation on vascular remodelling in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomised control trial / H. C. Patel, C. Hayward, J. Keegan et al. // *JRSM Cardiovascular Disease.* – 2017. – Vol. 6. – P. 1–9. DOI: 10.1177/2048004017690988.
366. Patel, H. C. Renal denervation in heart failure with preserved ejection fraction (RDT-PEF): a randomized controlled trial / H. C. Patel, S. D. Rosen, C. Hayward et al. // *European Journal of Heart Failure.* – 2016. – Vol. 18, № 6. – P. 703–712. DOI:10.1002/ejhf.502.
367. Pekarskiy, S. Denervation of the distal renal arterial branches versus conventional main renal artery treatment: a randomised controlled trial for treatment of resistant hypertension / S. Pekarskiy, A. Baev, V. Mordovin et al. // *J. Hypertens.* – 2017. – Vol. 35, № 2. – P. 369–375. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001160.
368. Pengkaew, P. Prevalence of Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Normotensive Type 2 Diabetes Mellitus / P. Pengkaew, T. Choon-ngarm, Ch. Deerochanawang // *Thai Heart Journal.* – 2007. – Vol. 20, № 4. – P. 1–9.
369. Perrone-Filardi, P. Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus paper from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Society of Cardiology Council on Hypertension, and the European Society of Hypertension (ESH) / P. Perrone-Filardi, A. Coca, M. Galderisi et al. // *Eur Heart J - Cardiovascular Imaging.* – 2017. – Vol. 18, № 9. – P. 945–960. DOI: 10.1093/ehjci/jex094.
370. Petrica, L. Glycated peptides are associated with the variability of endothelial dysfunction in the cerebral vessels and the kidney in type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study / L. Petrica, A. Vlad, G. Gluhovschi et al. // *Journal of Diabetes and its Complications.* – 2015. – Vol. 29, № 2. – P. 230–237. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2014.11.014.
371. Petrie, J. R. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms / J. R. Petrie, T. J. Guzik, R. M. Touyz // *Canadian Journal of Cardiology.* – 2018. – Vol. 34, № 5. – P. 575–584. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.005.
372. Pierdomenico, S. D. Risk reduction after regression of echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: a meta-analysis / S. D. Pierdomenico, F. Cuccurullo // *Am J Hypertens.* – 2010. – Vol. 23, № 8. – P. 876–881. DOI:10.1038/ajh.2010.80.

373. Pimenta, E. Effects of dietary sodium restriction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial / E. Pimenta, K. K. Gaddam, S. Oparil et al. // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 54. – P. 444–446.
374. Pladevall, M. The association between leptin and left ventricular hypertrophy: a population-based cross-sectional study / M. Pladevall, K. Williams, H. Guyer et al. // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21, № 8. – P. 1467–1473.
375. Poggesi, A. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: a review / A. Poggesi, M. Pasi, F. Pescini et al. // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2016. – Vol. 36, № 1. – P. 72–94. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.116.
376. Ponte, B. Reference values and factors associated with renal resistive index in a family-based population study / B. Ponte, M. Pruijm, D. Ackermann et al. // *Hypertension*. – 2014. – Vol. 63. – P. 136–142. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02321.
377. Poornima, I. G. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis / I. G. Poornima, P. Parikh, R. P. Shannon // *Circulation Research*. – 2006. – Vol. 98, № 5. – P. 596–605. DOI: 10.1161/01.RES.0000207406.94146.c2.
378. Pöss, J. Effects of renal sympathetic denervation on urinary sodium excretion in patients with resistant hypertension / J. Pöss, S. Ewen, R. E. Schmieder et al. // *Clin. Res. Cardiol.* – 2015. – Vol. 104, № 8. – P. 672–678. DOI: 10.1007/s00392-015-0832-5.
379. Prattichizzo, F. “Inflammaging” as a druggable target: a senescence-associated secretory phenotype-centered view of type 2 diabetes / F. Prattichizzo, V. De Nigris, L. La Sala et al. // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2016. – Vol. 2016. – Article ID 1810327. – 10 p. DOI: 10.1155/2016/1810327.
380. Prejbisz, A. Renal resistive index in patients with true resistant hypertension: results from the RESIST-POL study / A. Prejbisz, E. Warchoń-Celińska, E. Florczak et al. // *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*. – 2016. – Vol. 74, № 2. – P. 142–150. DOI: 10.5603/KP.a2015.0114.
381. Prenner, S. B. Arterial stiffness in diabetes mellitus / S. B. Prenner, J. A. Chirinos // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 238, № 2. – P. 370–379. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.023.
382. Raff, U. Renal resistive index: a valid tool to assess renal endothelial function in humans? / U. Raff, T. K. Schwarz, B. M. Schmidt et al. // *Nephrol Dial Transplant*. – 2010. – Vol. 25. – P. 1869–1874. DOI: 10.1093/ndt/gfp754.

383. Rafiq, K. Role of the renal sympathetic nerve in renal glucose metabolism during the development of type 2 diabetes in rats / K. Rafiq, Y. Fujisawa, S. J. Sherajee et al. // *Diabetologia*. – 2015. – Vol. 58. – P. 2885–2898. DOI: 10.1007/s00125-015-3771-9.
384. Rangaswami, J. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies / J. Rangaswami, V. Bhalla, J. E. A. Blair et al. // *A Scientific Statement From the American Heart Association Circulation*. – 2019. – Vol. 139. – P. e840–e878. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000664.
385. Rapsomaniki, E. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people / E. Rapsomaniki, A. Timmis, J. George et al. // *The Lancet*. – 2014. – Vol. 383. – P. 1899–1911. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60685-1.
386. Ras, R. T. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis / R. T. Ras, M. T. Streppel, R. Draijer, P. L. Zock // *Int J Cardiol*. – 2013. – Vol. 168. – P. 344–351.
387. Raza, H. Increased oxidative stress and mitochondrial dysfunction in zucker diabetic rat liver and brain. *Cell Physiol* / H. Raza, A. John, F. C. Howarth // *Biochem*. – 2015. – Vol. 35. – P. 1241–1251. DOI: 10.1159/000373947.
388. Regitz-Zagrosek, V. Mechanistic pathways of sex differences in cardiovascular disease / V. Regitz-Zagrosek, G. Kararigas // *Physiological reviews*. – 2017. – Vol. 97, № 1. – P. 1–37. DOI: 10.1152/physrev.00021.2015.
389. Ritter, M. Crosstalk between obesity and MMP-9 in cardiac remodelling –a cross-sectional study in apparent treatment-resistant hypertension / M. Ritter, A. P. de Faria, N. Barbaro et al. // *Blood Pressure*. – 2017. – Vol. 2, № 26. – P. 122–129. DOI: 10.1080/08037051.2016.1249336.
390. Rohla, M. Predictors of response to renal denervation for resistant arterial hypertension: a single center experience / M. Rohla, A. Nahler, T. Lambert et al. // *J. Hypertens*. – 2016. – Vol. 34, № 1. – P. 123–129.
391. Rosa, J. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study / J. Rosa, P. Widimský, P. Toušek et al. // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 65, № 2. – P. 407–413. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04019.
392. Rosa, J. Role of Adding Spironolactone and Renal Denervation in True Resistant Hypertension: One-Year Outcomes of Randomized PRAGUE-15 Study / J. Rosa, P. Widimský, P. Waldauf et al. // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 67, № 2. – P. 397–403. DOI: 1161/HYPERTENSIONAHA.115.06526.

393. Ruilope, L. M. Left ventricular hypertrophy and clinical outcomes in hypertensive patients / L. M. Ruilope, R. E. Schmieder // *Am J Hypertens.* – 2008. – Vol. 21. – P. 500–508.
394. Sabbatini, A. R. Deregulation of adipokines related to target organ damage on resistant hypertension / A. R. Sabbatini, A. P. Faria, N. R. Barbaro et al. // *Journal of Human Hypertension.* – 2014. – Vol. 28. – P. 388–392. DOI: 10.1038/jhh.2013.118.
395. Sader, S. Leptin: a novel link between obesity, diabetes, cardiovascular risk, and ventricular hypertrophy / S. Sader, M. Nian, P. Liu // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108, № 6. – P. 644–646. DOI: 10.1161/01.CIR.0000081427.01306.7D.
396. Saedi, P. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas / P. Saedi, I. Petersohn, P. Salpea et al. // *Diabetes Research and Clinical Practice.* – 2019. – Vol. 157. – P. 107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
397. Sakakura, K. Comparison of histopathologic analysis following renal sympathetic denervation over multiple time points / K. Sakakura, S. Tunev, K. Yahagi et al. // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2015. – Vol. 8. – P. e001813. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001813.
398. Sakakura, K. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man / K. Sakakura, E. Ladich, Q. Cheng et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 64, № 7. – P. 635–643. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.059.
399. Salles, G. F. Relation of left ventricular hypertrophy with systemic inflammation and endothelial damage in resistant hypertension / G. F. Salles, R. Fiszman, C. R. Cardoso, E. S. Muxfeldt // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 50, № 4. – P. 723–728. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.093120.
400. Sanders, M. F. Renal safety of catheter-based renal denervation: systematic review and meta-analysis / M. F. Sanders, J. B. Reitsma, M. Morpey et al. // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2017. – Vol. 32, № 9. – P. 1440–1447. DOI: 10.1093/ndt/gfx088.
401. Sanders, M. F. Renal artery and parenchymal changes after renal denervation: assessment by magnetic resonance angiography / M. F. Sanders, P. J. van Doormaal, M. M. A. Beeftink et al. // *Eur Radiol.* – 2017. – Vol. 27. – P. 3934–3941. DOI: 10.1007/s00330-017-4770-7.
402. Satizabal, C. L. Circulating IL-6 and CRP are associated with MRI findings in the elderly: the 3C-Dijon Study / C. L. Satizabal, Y. C. Zhu, B. Mazoyer et al. // *Neurology.* – 2012. – Vol. 78, № 10. – P. 720–727.
403. Schirmer, S. H. Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation: effects beyond blood pressure and heart

- rate reduction / S. H. Schirmer, M. M. Sayed, J. C. Reil et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 63. – P. 1916–1923. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.073 PMID: 24315919".
404. Schlaich, M. Renal denervation alters adipokine levels in patients with resistant hypertension / M. Schlaich, D. Hering, P. Marusic et al. // *J Hypertens.* – 2016. – Vol. 34, № 1. – P. e251. OS 28–02. DOI: 10.1097/01.hjh.0000500568.87295.db.
405. Schlaich, M. P. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy / M. P. Schlaich, D. M Kaye, E. Lambert et al. // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 560–565.
406. Schneider, A. L. C. Diabetes, prediabetes, and brain volumes and subclinical cerebrovascular disease on MRI: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study (ARIC-NCS) / A. L. C. Schneider, E. Selvin, A. R. Sharrett et al. // *Diabetes Care.* – 2017. – Vol. 40. – P. 1514–1521. DOI: 10.2337/dc17-1185".
407. Seferovic, J. P. Increased left ventricular mass index is present in patients with type 2 diabetes without ischemic heart disease / J. P. Seferovic, M. Tesic, P. M. Seferovic et al. // *Scientific Reports.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 1–7. DOI: 10.1038/s41598-018-19229-w.
408. Selvaraj, J. Excess aldosterone-induced changes in insulin signaling molecules and glucose oxidation in gastrocnemius muscle of adult male rat / J. Selvaraj, S. Sathish, C. Mayilvanan, K. Balasubramanian // *Mol. Cell. Biochem.* – 2013. – Vol. 372. – P. 113–126. DOI: 10.1007/s11010-012-1452-2.
409. Sena, C. M. Endothelial dysfunction – a major mediator of diabetic vascular disease / C. M. Sena, A. M. Pereira, R. Seiça // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease.* – 2013. – Vol. 1832, № 12. – P. 2216–2231. DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.08.006.
410. Seravalle, G. Sympathetic nervous system, hypertension, obesity and metabolic syndrome / G. Seravalle, G. Grassi // *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention.* – 2016. – Vol. 23, № 3. – P. 175–179.
411. Seravalle, G. Sympathetic nerve traffic and blood pressure changes after bilateral renal denervation in resistant hypertension: a time-integrated analysis / G. Seravalle, G. D'Arrigo, G. Tripepi et al. // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2017. – Vol. 32, № 8. – P. 1351–1356. DOI: 10.1093/ndt/gfx200.
412. Sever, P. S. Plasma-noradrenaline in essential hypertension / P. S. Sever, B. Osikowska, M. Birch, R. D. Tunbridge // *The Lancet.* – 1977. – Vol. 1. – P. 1078–1081.

413. Shah, A. D. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people / A. D. Shah, C. Langenberg, E. Rapsomaniki et al. // *Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2015. – Vol. 3, № 2. – P. 105–113. DOI: 10.1016/S2213-8587 (14)70219-0.
414. Shahrivari, M. Association of risk factors with resistant hypertension determined by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring / M. Shahrivari, A. K. Kurklinsky, I. D. Moussa, W. E. Haley // *J Am Soc Hypertens*. – 2014. – Vol. 8, № 4S. – P. e45–e64.
415. Sheng, Y. The crosstalk between autonomic nervous system and blood vessels / Y. Sheng, L. Zhu // *International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology*. – 2018. – Vol. 10, № 1. – P. 17. PMID: 29593847.
416. Shoamanesh, A. Inflammatory biomarkers, cerebral microbleeds, and small vessel disease: Framingham Heart Study / A. Shoamanesh, S. R. Preis, A. S. Beiser et al. // *Neurology*. – 2015. – Vol. 84, № 8. – P. 825–832. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001279.
417. Sibson, N. R. TNF- $\alpha$  reduces cerebral blood volume and disrupts tissue homeostasis via an endothelin-and TNFR2-dependent pathway / N. R. Sibson, A. M. Blamire, V. H. Perry et al. // *Brain*. – 2002. – Vol. 125, № 11. – P. 2446–2459.
418. Siddiqui, M. White coat effect is uncommon in patients with refractory hypertension / M. Siddiqui, E. K. Judd, S. Oparil, D. A. Calhoun // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 70. – P. 645–651. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09464.
419. Sievert, H. Renal denervation with a percutaneous bipolar radiofrequency balloon catheter in patients with resistant HTN: 6-month results from the REDUCE-HTN clinical study / H. Sievert, J. Schofer, J. Ormiston et al. // *Euro Intervention*. – 2015. – Vol. 10. – P. 1213–1220.
420. Simplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension. Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation for Resistant Hypertension Durability of Blood Pressure Reduction Out to 24 Months // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57. – P. 911–917.
421. Simplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Simplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – P. 1903–1909.
422. Singh, R. R. Sustained decrease in blood pressure and reduced anatomical and functional reinnervation of renal nerves in hypertensive sheep 30 months after catheter-based renal denervation / R. R. Singh, Z. M. McArdle, M. Iudica et

- al. // *Hypertension*. – 2019. – Vol. 73, № 3. – P. 718–727. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12250.
423. Singh, R. R. Renal denervation a treatment for hypertension and chronic kidney disease / R. R. Singh, K. M. Denton // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 72. – P. 528–536. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10265.
424. Skultetyova, D. Evaluation of carotid artery stiffness and flow-mediated vasodilation in patients with resistant hypertension after renal sympathetic denervation / D. Skultetyova, S. Filipova, J. Madaric et al. // *Cardiology Lett*. – 2014. – Vol. 23, № 3. – P. 215–222.
425. Smith, M. M. Obesity and adipokines: effects on sympathetic overactivity / M. M. Smith, C. T. Minson // *Physiol*. – 2012. – Vol. 590, № 8. – P. 1787–1801. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.221036.
426. Solini, A. Is resistant hypertension an independent predictor of all-cause mortality in individuals with type 2 diabetes? A prospective cohort study / A. Solini, G. Penno, E. Orsi et al. // *BMC medicine*. – 2019. – Vol. 17, № 1. – P. 83. DOI: 10.1186/s12916-019-1313-x.
427. Solini, A. Resistant hypertension in patients with type 2 diabetes: clinical correlates and association with complications / A. Solini, G. Zoppini, E. Orsi et al. // *J. Hypertens*. – 2014. – Vol. 32, № 12. – P. 2401–2410. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000350.
428. Sønder, T. K. Vascular characteristics in patients with resistant hypertension and type-II-diabetes Mellitus / T. K. Sønder, J. E. Møller, B. Bridal Løgstrup et al. // *Artery Research*. – 2012. – Vol. 6, № 2. – P. 71–77. DOI: 10.1016/j.artres.2012.02.002.
429. Song, J. Regulation of blood pressure, the epithelial sodium channel (ENaC), and other key renal sodium transporters by chronic insulin infusion in rats / J. Song, X. Hu, S. Riazi et al. // *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2006. – Vol. 290. – P. 1055–64.
430. Sousa, H. Changes in albumin-to-creatinine ratio at 12-month follow-up in patients undergoing renal denervation / H. Sousa, P. Branco, M. S. Almeida et al. // *Rev Port Cardiol*. – 2017. – Vol. 36, № 5. – P. 343–351. DOI: 10.1016/j.repc.2016.09.019.
431. Sowers, J. R. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension / J. R. Sowers, A. Whaley-Connell, M. Epstein // *Annals of Internal Medicine*. – 2009. – Vol. 150, № 11. – P. 776–783.
432. Sparrow, C. P. The anti-inflammatory effects of statins on coronary artery disease: an updated review of the literature / C. P. Sparrow, C. A. Burton,

- M. Hernandez et al. // *Current Cardiology Reviews*. – 2017. – Vol. 13, № 3. – P. 209–216. DOI: 10.2174/1573403X13666170426104611".
433. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. Association of intensive vs standard blood pressure control with cerebral white matter lesions // *JAMA*. – 2019. – Vol. 322. – P. 524–534. DOI: 10.1001/jama.2019.10551.
434. Staessen, J. A. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials / J. A. Staessen, J. Gasowski, J. G. Wang et al. // *The Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – P. 865–872. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)07330-4.
435. Stamler, J. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in The Multiple Risk Intervention Trial / J. Stamler, O. Vaccaro, J. D. Neaton et al. // *Diabetes Care*. – 1993. – Vol. 16. – P. 434–4440.
436. Sugiura, T. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease: results of a 4-year follow-up / T. Sugiura, A. Wada // *Clin Exp Nephrol*. – 2011. – Vol. 15. – P. 114–120. DOI: 10.1007/s10157-010-0371-3.
437. Sun, Z. Aging, arterial stiffness, and hypertension / Z. Sun // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 65. – P. 252–256. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03617.
438. Sverrisdottir, Y. B. Muscle sympathetic nerve activity is related to a surrogate marker of endothelial function in healthy individuals / Y. B. Sverrisdottir, L. M. Jansson, U. Hägg, L. M. Gan // *PloS one*. – 2010. – Vol. 5, № 2. DOI: 10.1371/journal.pone.0009257.
439. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57. – P. 911–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163014.
440. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – P. 1903–1909. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9.
441. Szelenyi, J. Differential involvement of sympathetic nervous system and immune system in the modulation of TNF- $\alpha$  production by  $\alpha$ 2- and  $\beta$ -adrenoceptors in mice / J. Szelenyi, J. P. Kiss, E. S. Vizi // *Journal of Neuroimmunology*. – 2000. – Vol. 103, № 1. – P. 34–40.
442. Tabit, C. E. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: Molecular mechanisms and clinical implications / C. E. Tabit, W. B. Chung, N. M. Hamburg et al. // *Rev Endocr Metab Disord*. – 2010. – Vol. 11. – P. 61. DOI: 10.1007/s11154-010-9134-4.

443. Takao, H. A longitudinal study of brain volume changes in normal aging / H. Takao, N. Hayashi, K. Ohtomo // *European Journal of Radiology*. – 2012. – Vol. 81, № 10. – P. 2801–2804. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.10.011.
444. Tchistiakova, E. Combined effects of type 2 diabetes and hypertension associated with cortical thinning and impaired cerebrovascular reactivity relative to hypertension alone in older adults / E. Tchistiakova, N. D. Anderson, C. E. Greenwood, B. J. MacIntosh // *NeuroImage: Clinical*. – 2014. – Vol. 5. – P. 36–41.
445. Tenenbaum, A. Increased prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertensive women with type 2 diabetes mellitus / A. Tenenbaum, E. Z. Fisman, E. Schwammenthal et al. // *Cardiovascular Diabetology*. – 2003. – Vol. 2, № 1. – P. 14.
446. Tesar, V. Cardiorenal interactions / V. Tesar, J. Vachek // *Cor et Vasa*. – 2018. – Vol. 60. – P. e144–e147. DOI: 10.1016/j.crvasa.2017.12.006.
447. Thijssen, D. H. J. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans / D. H. J. Thijssen, R. M. Bruno, A. C. C. M. van Mil et al. // *Eur Heart J*. – 2019. – Vol. 40, № 30. – P. 2534–2547. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz350//.
448. Tiehuis, A. M. Diabetes increases atrophy and vascular lesions on brain MRI in patients with symptomatic arterial disease / A. M. Tiehuis, Y. Van der Graaf, F. L. Visseren et al. // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39, № 5. – P. 1600–1603.
449. Tousoulis, D. Diabetes mellitus-associated vascular impairment: novel circulating biomarkers and therapeutic approaches / D. Tousoulis, N. Papageorgiou, E. Androulakis et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. – Vol. 62, № 8. – P. 667–676. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.03.089.
450. Townsend, R. R. Pathogenesis of drug-resistant hypertension / R. R. Townsend // *Seminars in Nephrology*. – 2014. – Vol. 34, № 5. – P. 506–513. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2014.08.004.
451. Townsend, R. R. 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 / R. R. Townsend, F. Mahfoud, D. E. Kandzari et al. // *The Lancet*. – 2017. – Vol. 390. – P. 2160–2170.
452. Tsioufis, C. Renal and cardiac effects of renal sympathetic denervation and carotid baroreceptor stimulation / C. Tsioufis, K. Dimitriadis, C. Thomopoulos et al. // *Curr Vasc Pharmacol*. – 2014. – Vol. 12. – P. 55–62.
453. Tsioufis, C. Effects of multielectrode renal denervation on cardiac and neurohumoral adaptations in resistant hypertension with cardiac hypertrophy:

- an EnligHTN I substudy / C. Tsioufis, V. Papademetriou, K. Dimitriadis et al. // *J Hypertens.* – 2015. – Vol. 33, № 2. – P. 346–353.
454. Tsioufis, C. Long-term effects of multielectrode renal denervation on cardiac adaptations in resistant hypertensive patients with left ventricular hypertrophy / C. Tsioufis, V. Papademetriou, K. Dimitriadis et al. // *Journal of Human Hypertension.* – 2016. – Vol. 30, № 11. – P. 714–719. DOI: 10.1038/jhh.2015.127.
455. Tun, N. N. Diabetes mellitus and stroke: a clinical update / N. N. Tun, G. Arunagirinathan, S. K. Munshi, J. M. Pappachan // *World Journal of Diabetes.* – 2017. – Vol. 8, №6. – P. 235. DOI: 10.4239/wjd.v8.i6.235.
456. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight Blood Pressure Control and Risk of Macrovascular and Microvascular complications in Type 2 Diabetes: UKPDS 38 // *BMJ.* – 1998. – Vol. 317. – P. 703–713.
457. USRDS. 2019 Annual Data Report. US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Available from: <http://www.urds.org/>.
458. Vaclavik, J. Adverse effects of spironolactone during long-term treatment of resistant arterial hypertension / J. Vaclavik, D. Tavacov, E. Kocianova, M. Kamasova // *J Hypertens.* – 2017. – Vol. 35. – P. e123.
459. Valencia, W. M. Metformin and ageing: improving ageing outcomes beyond glycaemic control / W. M. Valencia, A. Palacio, L. Tamariz et al. // *Diabetologia.* – 2017. – Vol. 60, № 9. – P. 1630–1638. DOI: 10.1007/s00125-017-4349-5.
460. Vallance, P. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure / P. Vallance, A. Leone, A. Calver et al. // *The Lancet.* – 1992. – Vol. 339. – P. 572–575.
461. Van Brussel, P. M. Effects of renal sympathetic denervation on cardiac sympathetic activity and function in patients with therapy resistant hypertension / P. M. van Brussel, D. W. E. Schattenkerk, L. C. Dobrowolski et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 202. – P. 609–614. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.09.025.
462. Van Elderen, S. G. C. Progression of brain atrophy and cognitive decline in diabetes mellitus: a 3-year follow-up / S. G. C. Van Elderen, A. De Roos, A. J. M. de Craen et al. // *Neurology.* – 2010. – Vol. 75, № 11. – P. 997–1002. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f25f06.
463. Van Hoof, Raf H. M. Dynamic contrast-enhanced MRI to study atherosclerotic plaque microvasculature / Raf H. M. Van Hoof, S. Heeneman, J. E. Wildberger, M. E. Kooi // *Curr Atheroscler Rep.* – 2016. – Vol. 18. – P. 33. DOI: 10.1007/s11883-016-0583-4.

464. Vanhoutte, P. M. Endothelial dysfunction and vascular disease / P. M. Vanhoutte, H. Shimokawa, E. H. Tang, M. Feletou // *Acta Physiol (Oxf)*. – 2009. – Vol. 196. – P. 193–222.
465. Velasco, A. Refractory hypertension is not attributable to intravascular fluid retention as determined by intracardiac volumes / A. Velasco, M. Siddiqui, E. Kreps et al. // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 72, № 2. – P. 343–349. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10965.
466. Vemulapalli, S. Apparent treatment-resistant hypertension and chronic kidney disease: another cardiovascular-renal syndrome? / S. Vemulapalli, C. C. Tyson, L. P. Svetkey // *Advances in Chronic Kidney Disease*. – 2014. – Vol. 21, № 6. – P. 489–499. DOI: 10.1053/j.ackd.2014.08.006.
467. Verhaar, M. C. Nifedipine improves endothelial function in hyperphlesterolemia, independently of an effect on blood pressure or plasma lipids / M. C. Verhaar, M. L. H. Honing, T. van Dam et al. // *Cardiovasc Res*. – 1999. – Vol. 42. – P. 752–760.
468. Verloop, W. L. The effects of renal denervation on renal hemodynamics and renal vasculature in a porcine model / W. L. Verloop, L. E. Hubens, W. Spiering et al. // *PLoS one*. – 2015. – Vol. 10, № 11. DOI: 10.1371/journal.pone.0141609.
469. Verloop, W. The effect of renal denervation on left ventricular hypertrophy: 1 year follow-up with cardiac magnetic resonance imaging / W. Verloop, E. Vink, P. J. Blankestijn et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2014. – Vol. 63. – A1305.
470. Vermeer, S. E. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study / S. E. Vermeer, M. Hollander, E. J. van Dijk et al. // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34, № 5. – P. 1126–1129.
471. Viazzi, F. Apparent treatment resistant hypertension, blood pressure control and the progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes / F. Viazzi, E. Greco, A. Ceriello et al. // *Kidney Blood Press Res*. – 2018. – Vol. 43. – P. 422–438. DOI: 10.1159/000488255.
472. Viazzi, F. Resistant hypertension, time-updated blood pressure values and renal outcome in type 2 diabetes mellitus / F. Viazzi, P. Piscitelli, A. Ceriello et al. // *J Am Heart Assoc*. – 2017. – Vol. 6. – P. e006745. DOI: 10.1161/JAHA.117.006745.
473. Villari, B. C. S. E. Sex-dependent differences in left ventricular function and structure in chronic pressure overload / B. C. S. E. Villari, S. E. Campbell, J. Schneider et al. // *Eur Heart J*. – 1995. – Vol. 16, № 10. – P. 1410–1419.

474. Voskuil, M. Percutaneous renal denervation for the treatment of resistant essential hypertension; the first Dutch experience / M. Voskuil, W. L. Verloop, P. J. Blankestijn et al. // *Netherlands Heart Journal*. – 2011. – Vol. 19, № 7–8. – P. 319. DOI: 10.1007/s12471-011-0143-z.
475. Vrijens, B. Current situation of medication adherence in hypertension / B. Vrijens, S. Antoniou, M. Burnier et al. // *Front. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 1–8. DOI: 10.3389/fphar.2017.00100.
476. Wang, L. The effect of catheter based renal synthetic denervation on renin-angiotensin-aldosterone system in patients with resistant hypertension / L. Wang, C. Z. Lu, X. Zhang et al. // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. – 2013. – Vol. 41, № 1. – P. 3–7. PMID: 23651959.
477. Wang, P. H. Insulin-like growth factor I and the heart / P. H. Wang // *Endocrinology of Cardiovascular Function*. – Springer, Boston, MA, 1998. – P. 225–234. [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5569-8\\_12](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5569-8_12)
478. Wang, K. Renal denervation attenuates multi-organ fibrosis and improves vascular remodeling in rats with transverse aortic constriction induced cardiomyopathy / K. Wang, D. Lu, B. Zhang et al. // *Cellular Physiology and Biochemistry*. – 2016. – Vol. 40, № 3–4. – P. 465–476. DOI: 10.1159/000452561.
479. Wang, L. Effect of renal sympathetic denervation on ventricular and neural remodeling / L. Wang, G. Wei, L. Song et al. // *Herz*. – 2019. – Vol. 44, № 8. – P. 717–725. DOI: 10.1007/s00059-018-4698-y.
480. Wang, Q. Impact of pulse pressure on left ventricular geometry and function in elderly type 2 diabetic patients / Q. Wang, M. A. Wenyan, J. Xia et al. // *Chinese Journal of Medical Imaging Technology*. – 2018. – Vol. 34, № 1. – P. 43–46.
481. Wang, S. Effects of renal denervation on cardiac structural and functional abnormalities in patients with resistant hypertension or diastolic dysfunction / S. Wang, S. Yang, X. Zhao, J. Shi // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 1–9.
482. Watanabe, H. Renal denervation mitigates cardiac remodeling and renal damage in Dahl rats: a comparison with  $\beta$ -receptor blockade / H. Watanabe, Y. Iwanaga, Y. Miyaji et al. // *Hypertens. Res.* – 2016. – Vol. 39, № 4. – P. 217–226. DOI: 10.1038/hr.2015.133.
483. Wei, S. Perivascular radiofrequency renal denervation lowers blood pressure and ameliorates cardiorenal fibrosis in spontaneously hypertensive rats / S. Wei, D. Li, Y. Zhang et al. // *PloS one*. – 2017. – Vol. 12, № 4. DOI: 10.1371/journal.pone.0176888.

484. Welsh, P. Targeting inflammation to reduce cardiovascular disease risk: a realistic clinical prospect? / P. Welsh, G. Grassia, S. Botha et al. // *British Journal of Pharmacology*. – 2017. – Vol. 174, № 22. – P. 3898–3913. DOI: 10.1111/bph.14039.
485. Wenzel, U. Immune mechanisms in arterial hypertension / U. Wenzel, J. E. Turner, C. Krebs et al. // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2016. – Vol. 27, № 3. – P. 677–686.
486. Weycker, D. Excess risk of diabetes in persons with hypertension / D. Weycker, G. A. Nichols, M. O'Keefe-Rosetti et al. // *Journal of Diabetes and its Complications*. – 2009. – Vol. 23. – P. 330–336.
487. Widlansky, M. E. The clinical implications of endothelial dysfunction / M. E. Widlansky, N. Gokce, J. F. Keaney, J. A. Vita // *J Am Coll Cardiol*. – 2003. – Vol. 42, № 7. – P. 1149–1160. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00994-X.
488. Williams, B. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering et al. // *Eur Heart J*. – 2018. – Vol. 39, № 33. – P. 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
489. Williamson, J. D. Cognitive function and brain structure in persons with type 2 diabetes mellitus after intensive lowering of blood pressure and lipid levels: a randomized clinical trial / J. D. Williamson, L. J. Launer, R. N. Bryan et al. // *JAMA Internal Medicine*. – 2014. – Vol. 174, № 3. – P. 324–333.
490. Witkowski, A. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea / A. Witkowski, A. Prejbisz, E. Florczak et al. // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 58. – P. 559–565.
491. Wolf, M. Procedural and anatomical predictors of renal denervation efficacy using two radiofrequency renal denervation catheters in a porcine model / M. Wolf, B. Hubbard, A. Sakaoka et al. // *J Hypertens*. – 2018. – Vol. 36, № 12. – P. 2453. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001840.
492. Worthley, S. G. Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: the EnligHTN I trial / S. G. Worthley, C. P. Tsioufis, M. I. Worthley et al. // *Eur Heart J*. – 2013. – Vol. 34. – P. 2132–2140.
493. Xu, J. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction / J. Xu, M. H. Zou // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120, № 13. – P. 1266–1286.
494. Xu, R. Assessment of carotid plaque neovascularization by contrast-enhanced ultrasound and high sensitivity C-reactive protein test in patients with acute cerebral infarction: a comparative study / R. Xu, X. Yin, W. Xu et al. //

- Neurol Sci. – 2016. – Vol. 37, № 7. – P. 1107–1112. DOI: 10.1007/s10072-016-2557-2.
495. Xu, Y. Non-invasive endothelial function testing and the risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis / Y. Xu, R. C. Arora, B. M. Hiebert et al. // *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. – 2014. – Vol. 15. – P. 736–746.
496. Xu, M. The effect of catheter based renal synthetic denervation on renin-angiotension-aldosterone system in patients with resistant hypertension / M. Xu, C. Lu // *J Hypertens*. – 2017. – Vol. 35. – P. e123. DOI: 10.1097/01.hjh.0000523312.46927.c6.
497. Yakubu-Madus, F. E. Metabolic and hemodynamic effects of moxonidine in the Zucker diabetic fatty rat model of type 2 diabetes / F. E. Yakubu-Madus, W. T. Johnson, K. M. Zimmerman et al. // *Diabetes*. – 1999. – Vol. 48 – P. 1093–1100.
498. Yao, Y. Chronic bilateral renal denervation attenuates renal injury in a transgenic rat model of diabetic nephropathy / Y. Yao, I. C. Fomison-Nurse, J. C. Harrison, R. J. Walker et al. // *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2014. – Vol. 307. – P. F251–F262. DOI: 10.1152/ajprenal.00578.2013.
499. Yasuno, S. Is pulse pressure a predictor of new-onset diabetes in high-risk hypertensive patients?: a subanalysis of the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial / S. Yasuno, K. Ueshima, K. Oba et al. // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33. – P. 1122–1127. DOI: 10.2337/dc09-1447.
500. Yokoyama, H. Prevalence of resistant hypertension and associated factors in Japanese subjects with type 2 diabetes / H. Yokoyama, S. Araki, S. Watanabe et al. // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2015. – Vol. 110, № 1. – P. 18–25.
501. Zaldivia, M. T. K. Renal denervation reduces monocyte activation and monocyte-platelet aggregate formation an anti-inflammatory effect relevant for cardiovascular risk / M. T. K. Zaldivia, J. Rivera, D. Hering et al. // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 69. – P. 323–331. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08373.
502. Zammeer, S. Prevalence of resistant hypertension in patients of type 2 diabetes mellitus visiting OPD/IPD in Smhs Hospital Srinagar J&K / S. Zammeer, S. Kumar, B. Kumar // *Paripex – Indian Journal of Research*. – 2016. – Vol. 5, № 8. – P. 321–324.
503. Zang, S. L. Hyperglycemia induces insulin resistance on angiotensinogen gene expression in diabetic rat kidney proximal tubular cells / S. L. Zang,

- X. Chen, T. J. Hsieh et al. // *J Endocrinol.* – 2002. – Vol. 172, № 2. – P. 333–344.
504. Zhang, Z.-H. The effects of catheter-based radiofrequency renal denervation on renal function and renal artery structure in patients with resistant hypertension / Z.-H. Zhang, K. Yang, F.-L. Jiang et al. // *J. Clin. Hypertens.* – 2014. – Vol. 16, № 8. – P. 599–605. DOI: 10.1111/jch.12367.
505. Zhao, Q. Effect of renal sympathetic denervation on the inducibility of atrial fibrillation during rapid atrial pacing / Q. Zhao, S. Yu, M. Zou et al. // *J Interv Card Electrophysiol.* – 2012. – Vol. 35. – P. 119–25.
506. Zhao, Q. Changes of serum neurohormone after renal sympathetic denervation in dogs with pacing-induced heart failure / Q. Zhao, H. Huang, X. Wang et al. // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine.* – 2014. – Vol. 7, № 11. – P. 4024.
507. Zheng, X. X. Possible mechanism by which renal sympathetic denervation improves left ventricular remodelling after myocardial infarction / X. X. Zheng, X. Y. Li, Y. N. Lyu et al. // *Experimental physiology.* – 2016. – Vol. 101, № 2. – P. 260–271. DOI: 10.1113/EP085302.
508. Zhong, J. A perspective on chronic kidney disease progression / J. Zhong, H.-C. Yang, A. B. Fogo // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2017. – Vol. 312, № 3. – P. F375–F384. DOI: 10.1152/ajprenal.00266.2016.
509. Zhou, S. Asymmetric dimethylarginine and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis / S. Zhou, Q. Zhu, X. Li et al. // *Scientific Reports.* – 2017. – Vol. 7. – P. 44692. DOI: 10.1038/srep44692.
510. Zinman, B. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes / B. Zinman, C. Wanner, J. M. Lachin, et al. // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 373. – P. 2117–2128.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

### СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

#### Монография

Диагностика и лечение хронических форм недостаточности мозгового кровообращения у больных с гипертонической болезнью. // под.ред. В.Ф.Мордовина, Р.С.Карпова. — Томск: STT, 2011. — 592 с. // Фальковская А.Ю. Церебральные изменения и эндотелиальная дисфункция - С.151-183.

#### Статьи:

##### *Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК*

1. Рипп, Т. М. Кардиопротективные возможности денервации почек при лечении резистентной гипертонии, поиск предикторов эффективности / Т. М. Рипп, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Т. Р. Рябова, М. В. Злобина, Г. В. Семке, А. Ю. Фальковская, Е. С. Ситкова, В. А. Личикаки, А. Л. Крылов // **Артериальная гипертензия**. – 2014. – Т. 20. – № 6. – С. 559–567. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2014-20-6-559-567>.
2. Фальковская, А. Ю. Дополнительные благоприятные эффекты симпатической денервации почек при лечении резистентной артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа / А. Ю. Фальковская, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, А. Е. Баев, Г. В. Семке, Т. М. Рипп, В. А. Личикаки, А. Л. Крылов // **Артериальная гипертензия**. – 2014. – Т. 20. – № 2. – С. 107–112. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2014-20-2-107-112>
3. Зюбанова И.В. Изменения показателей суточного мониторирования артериального давления под влиянием ренальной денервации в течение 12-месячного наблюдения / И. В. Зюбанова, В. Ф. Мордовин, А. Ю. Фальковская, С. Е. Пекарский // **Сибирский медицинский журнал (Томск)**. – 2015. – Т. 30. – № 3. – С. 41–44.
4. Мордовин, В. Ф. Использование современных медицинских технологий для диагностики и лечения больных артериальной гипертонией / В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Г. В. Семке, Т. М. Рипп, А. Ю. Фальковская, Е. С. Ситкова, В. А. Личикаки, С. В. Трисс //

- Сибирский медицинский журнал (Томск).** – 2015. – Т. 30. – № 2. – С. 29–35.
5. Фальковская, А. Ю. Динамика состояния углеводного обмена после ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / А. Ю. Фальковская, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, А. Е. Баев, Г. В. Семке, Т. М. Рипп, Е. С. Кравченко, И. В. Зюбанова // **Бюллетень сибирской медицины.** – 2015. – Т. 14. – № 5. – С. 83–90.
  6. Фальковская, А. Ю. Антигипертензивный и плейотропные эффекты ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / А. Ю. Фальковская, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, А. Е. Баев, Г. В. Семке, Т. М. Рипп, В. А. Личикаки, Р. С. Карпов // **Клиническая фармакология и терапия.** – 2015. – Т. 24. – № 3. – С. 47–52.
  7. Зюбанова, И. В. Динамика биохимических показателей сосудистого фиброза под влиянием ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией / И. В. Зюбанова, В. Ф. Мордовин, А. Ю. Фальковская, С. Е. Пекарский, Т. М. Рипп, В. А. Личикаки, А. М. Гусакова, А. Е. Баев // **Сибирский медицинский журнал (Томск).** – 2016. – Т. 31. – № 2. – С. 18–22.
  8. Личикаки, В. А. Гипотензивная эффективность ренальной денервации и ее влияние на изменение степени выраженности гипертрофии левого желудочка / В. А. Личикаки, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Т. М. Рипп, А. Ю. Фальковская, А. Е. Баев, Т. Р. Рябова, Г. В. Семке, И. В. Зюбанова // **Сибирский медицинский журнал (Томск).** – 2016. – Т. 31. – № 2. – С. 15–18.
  9. Pekarskiy, S. E. Denervation of the distal renal arterial branches vs. conventional main renal artery treatment: a randomized controlled trial for treatment of resistant hypertension / S. E. Pekarskiy, A. E. Baev, V. F. Mordovin, G. V. Semke, T. M. Ripp, A. U. Falkovskaya, V. A. Lichikaki, E. S. Sitkova, I. V. Zubanova, S. V. Popov // **Journal of Hypertension.** – 2017. – Vol. 35. – Is. 2. – P. 369–375. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001160.
  10. Ситкова, Е. С. Вариабельность артериального давления как фактор лучшей кардиопротективной эффективности ренальной денервации / Е. С. Ситкова, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Т. М. Рипп, А. Ю. Фальковская, Т. Р. Рябова, О. В. Мочула, В. Ю. Усов // **Сибирский медицинский журнал (Томск).** – 2018. – Т. 33. – № 2. – С. 9–15. DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-2-9-15.

11. Фальковская, А. Ю. Влияние ренальной денервации на уровень адипокинов и провоспалительный статус у больных резистентной артериальной гипертонией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа / А. Ю. Фальковская, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Т. М. Рипп, В. А. Личикаки, Е. С. Ситкова, И. В. Зюбанова, Т. Е. Сулова, А. М. Гусакова, А. Е. Баев, М. А. Манукян, Э. К. Бухарова // **Сибирский медицинский журнал (Томск)**. – 2019. – Т. 34. – № 4. – С. 118–127.
12. Pekarskiy, S. E. Renal denervation in 2019 / S. E. Pekarskiy, V. F. Mordovin, T. M. Ripp, A. Yu. Falkovskaya // **The Siberian Medical Journal**. – 2019. – Vol. 34. – Is. 3. – P. 21–32. DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-21-32. (Статья на англ. языке.)
13. Пекарский, С. Е. Ренальная денервация в 2019 году / С. Е. Пекарский, В. Ф. Мордовин, Т. М. Рипп, А. Ю. Фальковская // **Сибирский медицинский журнал (Томск)**. – 2019. – Т. 34. – № 3. – С. 21–32. DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-21-32 (Статья на рус. языке.)
14. Зюбанова, И. В. Возможные механизмы отдаленных кардиальных эффектов ренальной денервации / И. В. Зюбанова, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Т. М. Рипп, А. Ю. Фальковская, В. А. Личикаки, Е. С. Ситкова, А. Е. Баев, А. М. Гусакова, Т. Р. Рябова // **Артериальная гипертензия**. – 2019. – Т. 25. – № 4. – С. 423–432. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-4-423-432.
15. Ситкова, Е. С. Положительное влияние ренальной денервации на гипертрофию и субэндокардиальное повреждение миокарда / Е. С. Ситкова, В. Ф. Мордовин, Т. М. Рипп, С. Е. Пекарский, Т. Р. Рябова, В. А. Личикаки, А. Ю. Фальковская, О. В. Мочула, В. Ю. Усов, А. Е. Баев // **Артериальная гипертензия**. – 2019. – Т. 25. – № 1. – С. 46–59. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-46-59.
16. Фальковская, А. Ю. Система матриксных металлопротеиназ у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа: связь с состоянием почечного кровотока и функцией почек / А. Ю. Фальковская, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Т. М. Рипп, И. В. Зюбанова, Е. С. Ситкова, В. А. Личикаки, Т. Е. Сулова, А. М. Гусакова, Т. Р. Рябова, М. А. Манукян // **Артериальная гипертензия**. – 2019. – Т. 25. – № 1. – С. 34–45. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-34-45.
17. Рюмшина, Н. И. МРТ сосудистой стенки с парамагнитным контрастным усилением в оценке терапевтического воздействия радиочастотной абляции симпатических сплетений почечных артерий при лечении резистентной артериальной гипертонии / Н. И. Рюмшина, А. Е. Баев,

А. Ю. Фальковская, Ю. Б. Лишманов, В. Ю. Усов // **Медицинская визуализация**. – 2019. – Т. 20. – № 1. – С. 56–64. DOI: 10.24835/1607-0763-2019-1-56-64.

18. Рюмшина, Н. И. Особенности МРТ-визуализации изменений сосудистой стенки при резистентной артериальной гипертензии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / Н. И. Рюмшина, А. Ю. Фальковская, А. М. Гусакова, В. Ф. Мордовин, В. Ю. Усов // **Сахарный диабет**. – 2020. – Т. 23. – № 1. – С. 29–36. DOI: 10.14341/DM10169.
19. Фальковская, А. Ю. Ренальная денервация как новая стратегия нефропротекции у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа / А. Ю. Фальковская, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Т. М. Рипп, М. А. Манукян, В. А. Личикаки, Е. С. Ситкова, И. В. Зюбанова, А. М. Гусакова, А. Е. Баев, Т. Р. Рябова, Н. И. Рюмшина // **Сибирский медицинский журнал (Томск)**. – 2020. – Т. 35. – № 1. – С. 80–92. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-80-92.

### **Статьи и тезисы в материалах всероссийских и международных конференций**

#### *Публикации на русском языке*

1. Мордовин, В. Ф. Связь уровня артериального давления, метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции с цереброваскулярными изменениями у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа / В. Ф. Мордовин, **А. Ю. Фальковская**, Г. В. Семке, Т. А. Шелковникова, Н. В. Белокопытова, П. И. Лукьяненко // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2005 – Т. 4 – № 4S. – С. 221.
2. **Фальковская, А. Ю.** Роль эндотелиальной дисфункции и оксида азота в развитии цереброваскулярной ишемии у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа / **А. Ю. Фальковская** // Мат-лы II Всерос. науч.-практ. конф. «Артериальная гипертензия в практике врача терапевта, невролога, эндокринолога и терапевта». 1-2 марта 2006 г. – М., 2006. – С. 28.
3. **Фальковская, А. Ю.** Сосудистая патология головного мозга у больных с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа и роль артериального давления в ее формировании / **А. Ю. Фальковская**, В. Ф. Мордовин, П. И. Лукьяненко, А. В. Щуров, Т. А. Шелковникова // Мат-лы Региональной конф. «Артериальная гипертензия: органые поражения и сопутствующая патология. Современное состояние проблемы». 19-20 апреля 2006 г. – Томск, 2006. – С. 94.

4. **Фальковская, А. Ю.** Связь маркеров эндотелиальной дисфункции с МРТ-признаками цереброваскулярных изменений и их коррекция у больных с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета типа 2 / **А. Ю. Фальковская,** В. Ф. Мордовин, Н. В. Белокопытова, П. И. Лукьяненко // Мат-лы II Всерос. науч.-практ. конф. «Теоретические и практические аспекты артериальной гипертензии». 1-2 марта 2007 г. – Казань, 2007. – С. 22.
5. **Фальковская, А. Ю.** Влияние метаболических факторов и артериальной гипертензии на развитие нарушений ликвородинамики у больных с сахарным диабетом типа 2 / **А. Ю. Фальковская,** В. Ф. Мордовин, Н. В. Белокопытова, С. В. Трисс, Е. В. Федоренко // Мат-лы II Съезда кардиологов Сибирского Федерального округа. 6-7 июня 2007 г. – Томск, 2007. – С. 140.
6. **Фальковская, А. Ю.** Особенности формирования церебральной патологии у больных с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа. Возможности фармакологической коррекции / **А. Ю. Фальковская,** Н. В. Белокопытова, В. Ф. Мордовин, П. И. Лукьяненко // Сибирский медицинский журнал. – 2008 – Т. 23 – № 2 – С. 133.
7. **Фальковская, А. Ю.** Связь цереброваскулярных изменений у больных с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа с эндотелиальной дисфункцией и микроальбуминурией / **А. Ю. Фальковская,** В. Ф. Мордовин, Н. В. Белокопытова, П. И. Лукьяненко, С. В. Кремено // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – Т. 23 – № 2 – С. 133.
8. **Фальковская, А. Ю.** Сердечно-сосудистое ремоделирование и цереброваскулярные изменения у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа / **А. Ю. Фальковская,** В. Ф. Мордовин, Н. В. Белокопытова, П. И. Лукьяненко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009 – Т. 8 – № 6S1. – С. 369.
9. **Фальковская, А. Ю.** Кардиocereброваскулярный континуум сочетания артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа / **А. Ю. Фальковская,** В. Ф. Мордовин, Н. В. Белокопытова, П. И. Лукьяненко // Мат-лы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания: современные подходы к диагностике и лечению» / Российская академия медицинских наук. – Томск, 2012. – С. 244.
10. **Фальковская, А. Ю.** Связь массы левого желудочка с нарушением эндотелийзависимой вазодилатации у больных артериальной гипертензией, сахарным диабетом и их сочетанием / **А. Ю. Фальковская,** В. Ф. Мордовин // Сб. тезисов IV Междунар. конгресса «Кардиология на перекрестке наук», совместно с VIII Междунар. симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XX ежегодной науч.-практ.

конф. «Актуальные вопросы кардиологии». 22-24 мая 2013 г. – Тюмень, 2013. – С. 279.

11. Рюмшина, Н. И. Возможности магнитно-резонансной томографии почек и надпочечников у пациентов с резистентной артериальной гипертонией в прогнозировании эффективности ренальной денервации / Н. И. Рюмшина, В. Ф. Мордовин, В. Ю. Усов, **А. Ю. Фальковская**, А. Е. Баев // Сб. тезисов XI Всерос. конгресса «Артериальная гипертония: от теории к практике». 18-20 марта 2015 г. – Кемерово, 2015. – С. 20.
12. Ситкова, Е. С. Изучение кардиопротективной эффективности ренальной денервации: магнитно-резонансная томография сердца или эхокардиография? / Е. С. Ситкова, О. В. Мочула, А. Е. Баев, А. Л. Крылов, С. Е. Пекарский, Г. В. Семке, Т. М. Рипп, В. Ф. Мордовин, **А. Ю. Фальковская**, В. Ю. Усов // Сб. тезисов XI Всерос. конгресса «Артериальная гипертония: от теории к практике». 18-20 марта 2015 г. – Кемерово, 2015. – С. 31.
13. **Фальковская, А. Ю.** Оптимизация медикаментозной терапии и применение эндоваскулярных методов лечения у больных артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / **А. Ю. Фальковская**, Г. В. Семке, В. Ф. Мордовин, Т. М. Рипп, С. Е. Пекарский, А. Е. Баев // Сб. тезисов XI Всерос. конгресса «Артериальная гипертония: от теории к практике». 18-20 марта 2015 г. – Кемерово, 2015. – С. 47.
14. Рипп, Е. Г. Резистентная гипертония: органопротекция и предикторы эффективности ренальной денервации / Т. М. Рипп, Е. Г. Рипп, В. Ф. Мордовин, Г. В. Семке, С. Е. Пекарский, Е. А. Ситкова, Т. Р. Рябова, **А. Ю. Фальковская** // Сб. тезисов XI Всерос. конгресса «Артериальная гипертония: от теории к практике». 18-20 марта 2015 г. – Кемерово, 2015. – С. 72.
15. Пекарский, С. Эндоваскулярная ренальная денервация: анатомическая неадекватность существующего подхода и его эффективная модификация / С. Пекарский, А. Баев, В. Мордовин, Т. Рипп, Г. Семке, **А. Фальковская**, Е. Ситкова, В. Личикаки, И. Зюбанова // III Междунар. конгресс «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней». 21-23 мая 2015 г. Сб. тезисов. – СПб., 2015. – С. 135.
16. **Фальковская, А. Ю.** Водно-солевой обмен и эффективность ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / **А. Ю. Фальковская**, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, С. Е. Баев, Г. В. Семке, Т. М. Рипп // Мат-лы IV Междунар. форума кардиологов и терапевтов – Ж. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – № 14. – С. 224.
17. Мордовин, В. Ф. Использование современных медицинских технологий для диагностики и лечения больных артериальной гипертонией / В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Г. В. Семке, Т. М. Рипп, **А. Ю. Фальковская**, Е. С. Ситкова, В. А. Личикаки, Е. В. Цымбалюк, И. В. Зюбанова // Мат-лы VI Съезда Кардиологов Сибирского

- Федерального Округа «Трансляционная кардиология – путь к прогрессу!». – Томск, 2015. – С. 92.
18. Рипп, Т. М. Нарушения ауторегуляции мозгового кровотока у пациентов с резистентной гипертонией / Т. М. Рипп, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Г. В. Семке, Е. С. Ситкова, У. А. Винайкина, Е. Г. Рипп, С. В. Попов, Р. С. Карпов // Мат-лы VI Съезда Кардиологов Сибирского Федерального Округа «Трансляционная кардиология – путь к прогрессу!». – Томск, 2015. – С. 119.
19. **Фальковская, А. Ю.** Предикторы эффективности ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / **А. Ю. Фальковская**, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, С. Е. Баев, Г. В. Семке, Т. М. Рипп, И. В. Зюбанова // Мат-лы Рос. национального конгресса кардиологов. 22-25 сентября 2015 г. – М., 2015. – С. 630.
20. **Фальковская, А. Ю.** Эффективная ренальная денервация у больных резистентной артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа сопровождается улучшением гликемического контроля / **А. Ю. Фальковская**, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, А. Е. Баев, Г. В. Семке, Т. М. Рипп, И. В. Зюбанова // Мат-лы Рос. национального конгресса кардиологов. 22-25 сентября 2015 г. – М., 2015. – С. 629.
21. Рипп, Т. М. Ультразвуковые технологии оценки нарушений артериальной реактивности у пациентов с гипертонией, взгляд клинициста / Т. М. Рипп, В. Ф. Мордовин, Г. В. Семке, В. Ю. Усов, Е. Г. Рипп, Н. В. Реброва, С. Е. Пекарский, **А. Ю. Фальковская**, С. В. Попов, Р. С. Карпов // Ж. Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2016. – № 2. – С. 111.
22. **Фальковская, А. Ю.** Новые технологии в лечении резистентной артериальной гипертонии, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа. Материалы республиканской научно-практической конференции с международным участием «Проблемы кардиологии: От первичной профилактики до высоких технологий» / **А. Ю. Фальковская**, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, А. Е. Баев, Г. В. Семке, Т. М. Рипп, В. А. Личикаки, И. В. Зюбанова, А. М. Гусакова // Кардиология Узбекистана. – 2016. – № 39-40. – С. 215.
23. **Фальковская, А. Ю.** Влияние ренальной денервации на состояние углеводного обмена у больных резистентной артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом типа 2 – результаты годичного наблюдения / **А. Ю. Фальковская**, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, А. Е. Баев, Г. В. Семке, Т. М. Рипп, О. С. Мангатаева, И. В. Зюбанова // Сб. тезисов XII ежегодного Всерос. конгресса по артериальной гипертонии. 23-25 марта 2016 г. – М., 2016. – С. 18.
24. Мордовин, В. Ф. Устойчивый эффект ренальной денервации через 2 года после вмешательства / В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, А. Е. Баев, Г. В. Семке, Т. М. Рипп, **А. Ю. Фальковская**, В. А. Личикаки, И. В. Зюбанова, М. А. Кузьмичкина // Сб. тезисов XII ежегодного Всерос.

- конгресса по артериальной гипертонии. 23-25 марта 2016 г. – М., 2016. – С. 60.
25. Пекарский, С. Е. Эндovasкулярная денервация сегментарных ветвей почечной артерии для лечения резистентной АГ – рандомизированное контролируемое исследование эффективности и безопасности в сравнении с существующим методом симпатической денервации почек / С. Е. Пекарский, А. Е. Баев, В. Ф. Мордовин, Г. В. Семке, Т. М. Рипп, **А. Ю. Фальковская**, Е. С. Ситкова, В. А. Личикаки, И. В. Зюбанова // Сб. тезисов XII ежегодного Всерос. конгресса по артериальной гипертонии. 23-25 марта 2016 г. – М., 2016. – С. 62.
26. Семке, Г. В. Церебропротективная эффективность эндovasкулярной радиочастотной денервации почек у пациентов резистентной эссенциальной артериальной гипертензией / Г. В. Семке, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Т. М. Рипп, **А. Ю. Фальковская**, Е. С. Ситкова, В. Ю. Усов // Сб. тезисов XII ежегодного Всерос. конгресса по артериальной гипертонии. 23-25 марта 2016 г. – М., 2016. – С. 61.
27. Личикаки, В. А. Влияние ренальной денервации на уровень артериального давления и выраженность гипертрофии левого желудочка у больных с резистентной гипертензией / В. А. Личикаки, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Т. М. Рипп, А. Е. Баев, Г. В. Семке, **А. Ю. Фальковская**, Т. Р. Рябова, Е. С. Ситкова // Сб. тезисов XII ежегодного Всерос. конгресса по артериальной гипертонии. 23-25 марта 2016 г. – М., 2016. – С. 19.
28. Зюбанова, И. В. Влияние эндovasкулярного лечения резистентной к фармакотерапии артериальной гипертензии на динамику маркеров сосудистого фиброза / И. В. Зюбанова, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, **А. Ю. Фальковская**, Т. М. Рипп, В. А. Личикаки, А. Е. Баев, А. М. Гусакова // Сб. тезисов XII ежегодного Всерос. конгресса по артериальной гипертонии. 23-25 марта 2016 г. – М., 2016. – С. 22.
29. Рипп, Т. М. Органопротективные эффекты эндovasкулярного лечения тяжелой гипертензии и поиск предикторов его эффективности / Т. М. Рипп, В. Ф. Мордовин, Г. В. Семке, С. Е. Пекарский, **А. Ю. Фальковская**, В. А. Личикаки, Е. С. Ситкова, Р. С. Карпов // Сб. тезисов XII ежегодного Всерос. конгресса по артериальной гипертонии. 23-25 марта 2016 г. – М., 2016. – С. 37.
30. **Фальковская, А. Ю.** Матриксные металлопротеиназы и структурно-функциональные изменения сердца и у больных резистентной артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / **А. Ю. Фальковская**, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Г. В. Семке, Т. М. Рипп, И. В. Зюбанова, Т. Р. Рябова, А. М. Гусакова // Сб. тезисов XII ежегодного Всерос. конгресса по артериальной гипертонии. 23-25 марта 2016 г. – М., 2016. – С. 34.
31. **Фальковская, А. Ю.** Влияние ренальной денервации на провоспалительные цитокины у больных резистентной артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа /

- А. Ю. Фальковская,** В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, А. Е. Баев, Г. В. Семке, Т. М. Рипп, Е. С. Кравченко // Сб. тезисов XII ежегодного Всерос. конгресса по артериальной гипертензии. 23-25 марта 2016 г. – М., 2016. – С. 18.
32. **Фальковская, А. Ю.** Влияние ренальной денервации на состояние углеводного обмена у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа – результаты годичного наблюдения / **А. Ю. Фальковская,** В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, А. Е. Баев, Г. В. Семке, Т. М. Рипп, О. С. Мангатаева, И. В. Зюбанова // Мат-лы V междунар. форума кардиологов и терапевтов. 29-31 марта 2016 г. – М., 2016. – С. 203.
33. Семке, Г. В. Резистентная артериальная гипертензия – фактор риска латентных структурных изменений головного мозга / Г. В. Семке, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Т. М. Рипп, **А. Ю. Фальковская,** Е. С. Ситкова // Мат-лы V междунар. форума кардиологов и терапевтов. 29-31 марта 2016 г. – М., 2016. – С. 174.
34. Личикаки, В. А. Динамика суточных профилей артериального давления под влиянием ренальной денервации у больных с резистентной гипертензией / В. А. Личикаки, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Т. М. Рипп, **А. Ю. Фальковская,** Г. В. Семке, А. Е. Баев // Мат-лы V междунар. форума кардиологов и терапевтов. 29-31 марта 2016 г. – М., 2016. – С. 115.
35. **Фальковская, А. Ю.** Взаимосвязи матриксных металлопротеиназ с показателями внутривисцерального кровотока и функциональным состоянием почек у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / **А. Ю. Фальковская,** В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Г. В. Семке, Т. М. Рипп, И. В. Зюбанова, В. А. Личикаки, А. М. Гусакова, Т. Р. Рябова // Тезисы Рос. национального конгресса кардиологов «Кардиология-2016: вызовы и пути решения». 20-23 сентября 2016 г. – Екатеринбург, 2016. – С. 202.
36. **Фальковская, А. Ю.** Отдаленное влияние ренальной денервации на гипертрофию левого желудочка у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / **А. Ю. Фальковская,** В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, А. Е. Баев, Г. В. Семке, Т. М. Рипп, Т. Р. Рябова, И. В. Зюбанова, В. А. Личикаки // Тезисы Рос. национального конгресса кардиологов «Кардиология-2016: вызовы и пути решения». 20-23 сентября 2016 г. – Екатеринбург, 2016. – С. 202.
37. Рипп, Т. М. Органопротективные эффекты инвазивного лечения артериальной гипертензии / Т. М. Рипп, В. Ф. Мордовин, Г. В. Семке, С. Е. Пекарский, **А. Ю. Фальковская,** В. А. Личикаки, И. В. Зюбанова, Е. С. Ситкова, С. В. Попов, Р. С. Карпов // Тезисы Рос. национального конгресса кардиологов «Кардиология-2016: вызовы и пути решения». 20-23 сентября 2016 г. – Екатеринбург, 2016. – С. 182.

38. Личикаки, В. А. Достижение целевых уровней артериального давления у больных с резистентной гипертензией после ренальной денервации / В. А. Личикаки, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Т. М. Рипп, **А. Ю. Фальковская**, Г. В. Семке, А. Е. Баев // Мат-лы IV междунар. форума кардиологов и терапевтов – Специальный выпуск Ж. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 16 марта 2017 г. – С. 180.
39. Рипп, Т. М. Органопротекция ренальной денервации, что известно и первые отдаленные результаты / Т. М. Рипп, В. Ф. Мордовин, Е. Г. Рипп, Г. В. Семке, С. Е. Пекарский, **А. Ю. Фальковская**, В. А. Личикаки, Е. С. Ситкова, И. В. Зюбанова // Мат-лы IV междунар. форума кардиологов и терапевтов – Специальный выпуск Ж. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 16 марта 2017 г. – С. 249–250.
40. **Фальковская, А. Ю.** Резистентная артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа: особенности фенотипа / **А. Ю. Фальковская**, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Г. В. Семке, Т. М. Рипп, В. А. Личикаки, Е. С. Ситкова, И. В. Зюбанова, А. М. Гусакова, А. Е. Баев, М. А. Манукян // Мат-лы IV междунар. форума кардиологов и терапевтов – Специальный выпуск Ж. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 16 марта 2017 г. – С. 292.
41. **Фальковская, А. Ю.** Влияние ренальной денервации на функциональное состояние почек у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа: результаты 2-х летнего наблюдения / **А. Ю. Фальковская**, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Г. В. Семке, Т. М. Рипп, В. А. Личикаки, Е. С. Ситкова, И. В. Зюбанова, А. М. Гусакова, А. Е. Баев, Н. А. Давыдова // Мат-лы IV междунар. форума кардиологов и терапевтов – Специальный выпуск Ж. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 16 марта 2017 г. – С. 293.
42. **Фальковская, А. Ю.** Некоторые механизмы антигипертензивной эффективности ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа: результаты 2-х летнего наблюдения / **А. Ю. Фальковская**, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Г. В. Семке, Т. М. Рипп, И. В. Зюбанова, В. А. Личикаки, А. М. Гусакова // Тезисы XIII Всерос. форума «Артериальная гипертензия 2017 как междисциплинарная проблема». 22-24 марта 2017 г. – Уфа, 2017. – С. 39.
43. Рипп, Т. М. Нарушения реактивности артерий головного мозга у пациентов с артериальной гипертензией / Т. М. Рипп, В. Ф. Мордовин, Е. Г. Рипп, Н. В. Реброва, С. Е. Пекарский, **А. Ю. Фальковская**, С. В. Попов // Тезисы XIII Всерос. форума «Артериальная гипертензия 2017 как междисциплинарная проблема». 22-24 марта 2017 г. – Уфа, 2017. – С. 62.
44. **Фальковская, А. Ю.** Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа, и ее изменение под влиянием симпатической ренальной денервации / **А. Ю. Фальковская**,

- В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Г. В. Семке, Т. М. Рипп, В. А. Личикаки, И. В. Зюбанова, Е. С. Ситкова, А. М. Гусакова, А. Е. Баев, М. А. Манукян // Тезисы докладов VIII междунар. конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XII Междунар. симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIV Ежегодной науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы кардиологии». – Тюмень, 2017. – С. 303.
45. **Фальковская, А. Ю.** Органо-протективные эффекты ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа / **А. Ю. Фальковская**, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Т. М. Рипп, Г. В. Семке, И. В. Зюбанова, В. А. Личикаки, Е. С. Ситкова, А. Е. Баев, А. Е. Сухарева, А. М. Гусакова / Тезисы республиканской науч.-практ. конф. с междунар. участием «Первоочередные задачи развития кардиологии и кардиохирургии в Узбекистане» // «Кардиология Узбекистана». – 2017. – Т. 2. – № 44. – С. 125.
46. Рипп, Т. М. Органосохраняющие эффекты интервенционных технологий в лечении артериальной гипертензии, итоги и перспективы / Т. М. Рипп, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Т. Р. Рябова, **А. Ю. Фальковская**, В. А. Личикаки, И. В. Зюбанова, С. В. Попов // Мат-лы VII Съезда кардиологов СФО «Будущее – за пациент ориентированной кардиологией» совместно с VII Всерос. конф. «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани». 5-7 октября 2017 г. – Омск: ОМГТУ, 2017. – С. 131–132.
47. Пекарский, С. Е. Дистальная ренальная денервация: двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование эффективности и безопасности в сравнении со стандартным способом вмешательства / С. Е. Пекарский, А. Е. Баев, В. Ф. Мордовин, Т. М. Рипп, Г. В. Семке, **А. Ю. Фальковская**, В. А. Личикаки, И. В. Зюбанова // Мат-лы Конгресса «Кардиология 2017: Профессиональное образование, наука и инновации». 24-27 октября 2017 г. – СПб., 2017. – С. 227.
48. **Фальковская, А. Ю.** Ренальная денервация в лечении резистентной артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа: результаты 2-х лет наблюдения / **А. Ю. Фальковская**, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Г. В. Семке, Т. М. Рипп, В. А. Личикаки, Е. С. Ситкова, И. В. Зюбанова, А. Е. Баев, А. М. Гусакова // Мат-лы Конгресса «Кардиология 2017: Профессиональное образование, наука и инновации». 24-27 октября 2017 г. – СПб., 2017. – С. 320.
49. **Фальковская, А. Ю.** Сравнение дистальной и стандартной методик ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа / **А. Ю. Фальковская**, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, А. Е. Баев, Г. В. Семке, Т. М. Рипп, В. А. Личикаки, Е. С. Ситкова, И. В. Зюбанова, А. М. Гусакова // Мат-лы Конгресса «Кардиология 2017:

Профессиональное образование, наука и инновации». 24-27 октября 2017 г. – СПб., 2017. – С. 327.

50. Ситкова, Е. С. Распространенность гипертрофии левого желудочка и повреждения миокарда у пациентов с резистентной артериальной гипертензией / Е. С. Ситкова, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Т. М. Рипп, **А. Ю. Фальковская**, В. А. Личикаки, Т. Р. Рябова, О. В. Мочула, В. Ю. Усов // Тезисы XIV Всерос. конгресса «Артериальная гипертензия 2018: на перекрестке мнений». 14-15 марта 2018 г. – М., 2018. – С. 72–73.
51. **Фальковская, А. Ю.** Рефрактерная и резистентная артериальная гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа: различный метаболический профиль, различный ответ на ренальную денервацию / **А. Ю. Фальковская**, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, А. Е. Баев, Т. М. Рипп, В. А. Личикаки, Е. С. Ситкова, И. В. Зюбанова, А. М. Гусакова, М. А. Манукян // Мат-лы Рос. национального Конгресса кардиологов 2018 «Новые технологии – в практику здравоохранения». 25-28 сентября 2018 г. – М., 2018. – С. 469.
52. Мордовин, В. Ф. Кардиопротективное действие ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа: возможные механизмы / В. Ф. Мордовин, **А. Ю. Фальковская**, С. Е. Пекарский, Т. М. Рипп, А. Е. Баев, Т. Р. Рябова, В. А. Личикаки, Е. С. Ситкова, И. В. Зюбанова, А. М. Гусакова, М. А. Манукян // Мат-лы Рос. национального конгресса кардиологов 2019 «РКО для профессионалов и пациентов – от первичной помощи к новейшим технологиям». 24-26 сентября 2019 г. – Екатеринбург, 2019. – С. 139.
53. **Фальковская, А. Ю.** Резистентная артериальная гипертензия и сахарный диабет: возможности дистальной ренальной денервации в управлении почечными рисками / **А. Ю. Фальковская**, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, А. Е. Баев, Т. М. Рипп, В. А. Личикаки, Е. С. Ситкова, И. В. Зюбанова, А. М. Гусакова, М. А. Манукян // Мат-лы Рос. национального конгресса кардиологов 2019 «РКО для профессионалов и пациентов – от первичной помощи к новейшим технологиям». 24-26 сентября 2019 г. – Екатеринбург, 2019. – С. 216.
54. **Фальковская, А. Ю.** Ренальная денервация способна уменьшать выраженность МРТ-признаков повреждения сосудистой стенки у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа / **А. Ю. Фальковская**, В. Ф. Мордовин, Н. И. Рюмина, С. Е. Пекарский, Т. М. Рипп, В. А. Личикаки, Е. С. Ситкова, И. В. Зюбанова, А. М. Гусакова, М. А. Манукян, А. Е. Баев // Мат-лы Рос. национального конгресса кардиологов 2019 «РКО для профессионалов и пациентов – от первичной помощи к новейшим технологиям». 24-26 сентября 2019 г. – Екатеринбург, 2019. – С. 217.

55. Ситкова, Е. С. Влияние ренальной денервации на гипертрофию левого желудочка и маркер воспаления у пациентов с резистентной / Е. С. Ситкова, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Т. М. Рипп, **А. Ю. Фальковская**, В. А. Личикаки, И. В. Зюбанова, О. В. Мочула, А. М. Гусакова // Мат-лы Рос. национального конгресса кардиологов 2019 «РКО для профессионалов и пациентов – от первичной помощи к новейшим технологиям». 24-26 сентября 2019 г. – Екатеринбург, 2019. – С. 153.
56. Рюмшина, Н. И. Особенности визуализации сосудистой стенки при резистентной гипертонии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / Н. И. Рюмшина, **А. Ю. Фальковская**, А. М. Гусакова, В. Ю. Усов // Мат-лы Рос. национального конгресса кардиологов 2019 «РКО для профессионалов и пациентов – от первичной помощи к новейшим технологиям». 24-26 сентября 2019 г. – Екатеринбург, 2019. – С. 267.
57. Рюмшина, Н. И. МРТ особенности визуализации провоспалительных и метаболических повреждений сосудистой стенки при резистентной гипертонии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / Н. И. Рюмшина, **А. Ю. Фальковская** // Мат-лы III Рос. мультидисциплинарной конф. с междунар. участием «Сахарный диабет – 2019: от мониторинга к управлению». 23-24 апреля 2019 г. – Новосибирск, 2019. – С. 148–151.
58. **Фальковская, А. Ю.** Ренальная денервация как способ нефропротекции у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с резистентной артериальной гипертонией / **А. Ю. Фальковская**, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Т. М. Рипп, В. А. Личикаки, Е. С. Ситкова, И. В. Зюбанова, А. М. Гусакова, М. А. Манукян, Н. И. Рюмшина, А. Е. Баев // Мат-лы III Рос. мультидисциплинарной конф. с междунар. участием «Сахарный диабет – 2019: от мониторинга к управлению». 23-24 апреля 2019 г. – Новосибирск, 2019. – С. 184–188.
59. Фальковская А.Ю. Церебропротективные возможности ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертонией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа: результаты 3-летнего наблюдения / Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Сухарева А.Е., Манукян М.А., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Зюбанова И.В., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Баев А.Е. // Материалы Рос. национального конгресса кардиологов «Кардиология 2020 — новые вызовы и новые решения». 29 сентября – 1 октября 2020 г. – Казань, 2020. – С. 289.

*Публикации на английском языке*

1. **Falkovskaya, A. Y.** Relationship between endothelial function, nitric oxide production and brain damage in hypertension patients with diabetes mellitus type 2 / V. F. Mordovin, P. I. Lukyanenok, T. E. Suslova // 16-th Meeting ESH. – Madrid, Spain: J Hypertens. – 2006. – Vol. 24. – P8.476, s136.
2. **Falkovskaya, A. Y.** The difference of early brain damage in diabetic and non-diabetic hypertensive patients / **A. Y. Falkovskaya**, V. F. Mordovin,

- N. V. Belokopitova, E. V. Fedorenko, E. V. Cimbaluk // Abstract book: 17-th Meeting European Society of Hypertension. – Milan, Italy: 06/2007. – s337.
3. **Falkovskaya, A. Y.** Connection of cerebrovascular disorders with endothelial dysfunction and their correction by beta-blocker in hypertensive diabetic patients / **A. Y. Falkovskaya,** V. F. Mordovin, N. V. Belokopitova, E. V. Fedorenko, E. V. Cimbaluk // Abstract book: 17-th Meeting European Society of Hypertension. – Milan, Italy: 06/2007. – P36.162, s338.
  4. **Falkovskaya, A. Y.** Role of high blood pressure in development of liquorodynamics disfunctions in hypertensive diabetic patients / ESC Congress 2007 / **A. Y. Falkovskaya,** V. F. Mordovin, N. V. Belokopitova, P. I. Lukyanenok, R. S. Karpov, G. V. Semke // Eur Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 77.
  5. **Falkovskaya, A. Y.** Association of cerebrovascular disorder with endothelial dysfunction and microalbuminuria in hipertensive diabetic patients / **A. Y. Falkovskaya,** V. F. Mordovin, N. V. Belokopytova, E. V. Fedorenko, E. V. Tsymbalyuk // Materials of VIII Internationale Congress. – EUROMEDICA VIII – 2008. – P. 10.
  6. **Falkovskaya, A. Y.** Early cerebrovascular disorders in type 2 diabetic patients with hypertension / **A. Y. Falkovskaya,** V. F. Mordovin, P. I. Lukyanenok, E. V. Tsymbalyuk // Materials of VIII Internationale Congress. – EUROMEDICA VIII – 2008. – P. 10.
  7. **Falkovskaya, A. Y.** Brain structural changes and cardiovascular remodeling in hypertensive diabetic patients / **A. Y. Falkovskaya,** V. F. Mordovin, N. V. Belokopitova, E. V. Fedorenko, E. V. Tsymbalyuk // Materials of European and International Meeting of Hypertension, J Hypertens. – 2008. – Vol. 26 (Suppl 1). – PS28/WED/13.
  8. **Falkovskaya, A. Y.** Diabetes mellitus contributes to cardiovascular remodeling in hypertensive patients / **A. Y. Falkovskaya,** V. F. Mordovin, N. V. Belokopitova, E. V. Tsymbalyuk // Materials of European and International Meeting of Hypertension, J Hypertens. – 2008. – Vol. 26 (Suppl 1). – P. 196.
  9. Belokopytova, N. V. The factors involved in development of cerebral blood hypoperfusion in hypertensive diabetic patients / N. V. Belokopytova, **A. Y. Falkovskaya,** V. F. Mordovin, I. Y. Efimova // J Hypertens. – 2009. – Vol. 27 (suppl 4). – P. 400.
  10. **Falkovskaya, A. Yu.** Association between ventricular mass and flow-mediated vasodilatation of brachial artery of patients with diabetes mellitus, arterial hypertension and their combination / **A. Yu. Falkovskaya,** V. F. Mordovin, M. V. Soldatenko // J. of Hypertension. – June 2013. – Vol. 31, e-Suppl. A – P. e351.
  11. Semke, G. Resistant hypertension as a risk factor of structural changes in the brain / G. Semke, V. Mordovin, S. Pekarskiy, T. Ripp, **A. Falkovskaya,** E. Sitkova, V. Usov // J. of Hypertension. – 2015. – V. 33. E-Suppl. 1. – P. E361.

12. Ripp, T. Cardioprotective efficacy and search predictors the effectiveness of renal sympathetic denervation for treatment-resistant hypertension / T. Ripp, V. Mordovin, S. Pekarskiy, A. Baev, E. Sitkova, G. Semke, U. Vinaykina, **A. Falkovskaya**, S. Popov // J. of Hypertension. – 2015. – V. 33. E-Suppl. 1. – P. E361.
13. Semke, G. Regress of pathological structural changes of a brain in resistant hypertensive patients after effective transcatheter renal denervation / G. Semke, V. Mordovin, S. Pekarskiy, T. Ripp, **A. Falkovskaya**, E. Sitkova U. Usov // J. of Hypertension. – 2015. – V. 33. E-Suppl. 1. – P. E440.
14. **Falkovskaya, A.** Improvement in glycemic control after renal denervation is better in responders than non-responders / **A. Falkovskaya**, V. Mordovin, S. Pekarskiy, A. Baev, G. Semke, T. Ripp, E. Sytkova // Сб. тезисов докладов VI междунар. конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с X Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXII ежегодной науч.-практ. Конф. «Актуальные вопросы кардиологии». 20-22 мая 2015 г. – Тюмень, 2015. – С. 5.
15. **Falkovskaya, A.** Volume of 24hour urine as a predictor of renal denervation effectiveness of patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus / **A. Falkovskaya**, V. Mordovin, S. Pekarskiy, A. Baev, G. Semke, T. Ripp, E. Sytkova, V. Lichikaki // J Hypertens. – 2015. – Vol. 33. – eSupplement 1. – P. 495. P40.09.
16. **Falkovskaya, A.** Natriuresis as a marker of renal denervation effectiveness for patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus / **A. Falkovskaya**, V. Mordovin, S. Pekarskiy, A. Baev, G. Semke, T. Ripp, E. Sytkova, V. Lichikaki // J Hypertens. – 2015. – Vol. 33. – eSupplement 1. – P.495. P40.10.
17. **Falkovskaya, A.** Renal denervation considerably improves glycemic control of responders rather than of nonresponders / **A. Falkovskaya**, V. Mordovin, S. Pekarskiy, A. Baev, G. Semke, T. Ripp, E. Sytkova, V. Lichikaki // J Hypertens. – 2015. – Vol. 33. – eSupplement 1. – P. 495.
18. Pekarskiy, S. Failure of renal denervation in symplicity htn3 is a predictable result of anatomically inadequate operative technique and not the true limitations of the technology / S. Pekarskiy, A. Baev, V. Mordovin, E. Sitkova, G. Semke, T. Ripp, A. Falkovskaya, A. Krylov // J Hypertens. – 2015. – Vol. 33. – eSupplement 1. – P. 108.
19. **Falkovskaya, A.** Urinary sodium excretion and efficacy of renal denervation in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus // **A. Falkovskaya**, V. Mordovin, S. Pekarskiy, A. Baev, G. Semke, T. Ripp // Материалы научно-практической конференции «Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини». 11.05.2015. – С. 119.
20. Ripp T. Cardioprotective efficacy and search of the response predictors for renal sympathetic denervation / T. Ripp, T. Ryabova, V. Mordovin, S. Pekarskiy, G. Semke, **A. Falkovskaya**, E. Sitkova, V. Lichikaki, S. Popov // Тезиси докладов VII междунар. конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XI Междунар. симпозиумом по эхокардиографии и

- сосудистому ультразвуку, XXIII ежегодной науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы кардиологии». – Нижний Новгород, Тюмень, 2016. – С. 13.
21. **Falkovskaya, A.** Renal denervation reduces inflammation in patients with resistant hypertension and diabetes mellitus type 2 / **A. Falkovskaya**, V. Mordovin, S. Pekarskiy, A. Baev, G. Semke, T. Ripp, I. Zyubanova, V. Lichikaki, E. Kravtchenko // Тезисы докладов VII междунар. конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XI Междунар. симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIII ежегодной науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы кардиологии». – Нижний Новгород, Тюмень, 2016. – С. 4.
  22. **Falkovskaya, A.** The effect of renal denervation on glucose metabolism in Patients with resistant hypertension and diabetes mellitus Type 2: 1 year follow-up / **A. Falkovskaya**, V. Mordovin, S. Pekarskiy, A. Baev, G. Semke, T. Ripp, I. Zyubanova, V. Lichikaki, O. Mangataeva // Тезисы докладов VII междунар. конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XI Междунар. симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIII ежегодной науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы кардиологии». – Нижний Новгород, Тюмень, 2016. – С. 4.
  23. Pekarskiy, S. Distal renal denervation versus conventional mode of the intervention: a randomised controlled trial / S. Pekarskiy, A. Baev, V. Mordovin, T. Ripp, **A. Falkovskaya**, G. Semke, V. Lichikaki, M. Kuzmichkina, I. Zubanova, S. Popov // J. of Hypertension. – September 2016. – Vol. 34. – e251-52. DOI: 10.1097/01.hjh.0000491580.85280.21.
  24. Mordovin, V. Relationship between matrix metalloproteinases with cardiac structural and functional impairments in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus / V. Mordovin, **A. Falkovskaya**, S. Pekarskiy, G. Semke, T. Ripp, I. Zyubanova, T. Ryabova, A. Gusakova // J. of Hypertension. – September 2016. – Vol. 34. – e117. DOI: 10.1097/01.hjh.0000500175.00199.a8.
  25. **Falkovskaya, A.** Association of matrix metalloproteinases with the renal blood flow and renal function in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus / **A. Falkovskaya**, V. Mordovin, S. Pekarskiy, G. Semke, T. Ripp, I. Zyubanova, T. Ryabova, A. Gusakova // J. of Hypertension. – September 2016. – Vol. 34. – P.e117. DOI: 10.1097/01.hjh.0000500176.07822.2d.
  26. **Falkovskaya, A.** Effect of renal denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension and diabetes mellitus type 2 after a 12 month follow-up / **A. Falkovskaya**, V. Mordovin, S. Pekarskiy, A. Baev, G. Semke, T. Ripp, I. Zyubanova, O. Mangataeva // J. of Hypertension. – September 2016. – Vol. 34. – e170. DOI: 10.1097/01.hjh.0000491805.11723.b5.
  27. Lichikaki, V. Effect of renal denervation changes daily blood pressure in patients with resistant hypertension / V. Lichikaki, V. Mordovin, S. Pekarskiy, T. Ripp, **A. Falkovskaya**, G. Semke, A. Baev // J. of Hypertension. – September 2016. – Vol. 34. – P.e173. DOI: 10.1097/01.hjh.0000491816.34594.88.

28. **Falkovskaya, A.** The effect of renal denervation on inflammatory markers in patients with resistant hypertension and diabetes mellitus type 2 / **A. Falkovskaya, V. Mordovin, S. Pekarskiy, A. Baev, G. Semke, T. Ripp, I. Zyubanova, E. Kravtchenko** // *J. of Hypertension*. – September 2016. – Vol. 34. – P.e175. DOI: 10.1097/01.hjh.0000491825.44003.06.
29. Semke, G. Cerebroprotective efficiency of renal denervation one year after the intervention in resistant hypertensive patients / G. Semke, V. Mordovin, S. Pekarskiy, T. Ripp, **A. Falkovskaya, E. Sitkova** // *J. of Hypertension*. – September 2016. – Volume 34. – P.e199. DOI: 10.1097/01.hjh.0000491901.72416.4c.
30. Pekarskiy, S. Distal renal denervation / S. Pekarskiy, A. Baev, V. Mordovin, G. Semke, T. Ripp, **A. Falkovskaya, E. Sitkova, V. Lichikaki, I. Zubanova, M. Kuzmichkina, S. Popov** // *J. of Hypertension*. – September 2016. – Vol. 34. – P.e251. DOI: 10.1097/01.hjh.0000500570.33038.e1.
31. **Falkovskaya, A.** Renal denervation in patients with resistant hypertension and diabetes mellitus type 2 leads to decrease in inflammatory markers: a 12-month follow-up / **A. Falkovskaya, V. Mordovin, S. Pekarskiy, G. Semke, T. Ripp, I. Zyubanova, A. Baev, E. Kravtchenko** // *J. of Hypertension*. – September 2016. – Vol. 34. – P.e452. DOI: 10.1097/01.hjh.0000501187.94072.3d.
32. **Falkovskaya, A.** Activity of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase type 1 and renal denervation efficacy in resistant hypertensive patients / **A. Falkovskaya, V. Mordovin, S. Pekarskiy, G. Semke, T. Ripp, I. Zyubanova, A. Gusakova, A. Baev** // *J. of Hypertension*. – September 2016. – Volume 34. – P.e453. DOI: 10.1097/01.hjh.0000501189.01696.ac.
33. Semke, G. The long-term cerebroprotective efficiency of renal denervation in resistant hypertensive patients / G. Semke, V. Mordovin, S. Pekarskiy, T. Ripp, **A. Falkovskaya, E. Sitkova** // *J. of Hypertension*. – September 2016. – Vol. 34. – P.e497. DOI: 10.1097/01.hjh.0000501344.96270.d0.
34. **Falkovskaya, A.** Effect of renal denervation on left ventricular mass in patients with resistant hypertension and diabetes mellitus type 2 after a 12 month follow-up / **A. Falkovskaya, Mordovin V/, S. Pekarskiy, A. Baev, G. Semke, T. Ripp, I. Zyubanova, T. Ryabova** // *J. of Hypertension*. – September 2016. – Vol. 34. – P.e170. DOI: 10.1097/01.hjh.0000491805.11723.b5.
35. Pekarskiy, S. Distal renal denervation performed mainly in segmental branches of renal artery versus conventional mode of the intervention: a randomized controlled trial in patients with resistant hypertension / S. Pekarskiy, A. Baev, V. Mordovin, G. Semke, T. Ripp, A. Falkovskaya, V. Lichikaki, I. Zubanova, M. Kuzmichkina, S. Popov // *Eur Heart J*. – 2016. – Vol. 37. – Issue suppl 1. – P. 78.
36. Baev, A. A study of distal renal denervation vs. conventional mode of the intervention for treatment of resistant hypertension: an update / A. Baev, S. Pekarskiy, V. Mordovin, T. Ripp, **A. Falkovskaya, G. Semke, V. Lichikaki, S. Popov** // *Abstract Book of 2017 Annual meeting of the European*

- Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). – 2017. – <https://abstractbook.pcronline.com/index/slide/abstract/Euro17A-OP0787>.
37. Ripp, T. Long-term observations of kidney blood flow after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension / T. Ripp, V. Mordovin, E. Ripp, N. Rebrova, G. Semke, S. Pekarsky, **A. Falkovskaya**, S. Popov // J. of Hypertension. – September 2017. – Vol. 35. – P.e128-e129. DOI: 10.1097/01.hjh.0000523333.17326.d2.
  38. Pekarskiy, S. Continuation of a randomized double-blind controlled trial of distal renal denervation versus conventional mode of the intervention for treatment of resistant hypertension / S. Pekarskiy, A. Baev, V. Mordovin, G. Semke, T. Ripp, **A. Falkovskaya**, V. Lichikaki, M. Kuzmichkina, S. Triss, S. Popov // J. of Hypertension. – September 2017. – Vol. 35. – P.e129. DOI: 10.1097/01.hjh.0000523336.07024.9c.
  39. **Falkovskaya, A.** Adipokines in resistant hypertension with or without type 2 diabetes mellitus / **A. Falkovskaya**, V. Mordovin, S. Pekarskiy, G. Semke, T. Ripp, I. Zyubanova, V. Lichikaki, A. Gusakova // J. of Hypertension. – September 2017. – Vol. 35. – P.e217. DOI: 10.1097/01.hjh.0000523617.84679.65.
  40. **Falkovskaya, A.** Renal hemodynamics after renal denervation in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus / **A. Falkovskaya**, V. Mordovin, S. Pekarskiy, G. Semke, T. Ripp, I. Zyubanova, V. Lichikaki, A. Baev, T. Ryabova // J. of Hypertension. – September 2017. – Vol. 35. – P.e216. DOI: 10.1097/01.hjh.0000523615.77056.e1.
  41. **Falkovskaya, A.** Influence of renal denervation on renal function in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus after 2 years follow-up / **A. Falkovskaya**, V. Mordovin, S. Pekarskiy, G. Semke, T. Ripp, I. Zyubanova, V. Lichikaki, A. Baev, A. Gusakova // J. of Hypertension – September 2017. – Vol. 35. – P.e216. DOI: 10.1097/01.hjh.0000523615.77056.e1.
  42. Mordovin, V. Effect of renal denervation on blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus after a 2 years follow-up / V. Mordovin, **A. Falkovskaya**, S. Pekarskiy, G. Semke, T. Ripp, I. Zyubanova, V. Lichikaki, A. Baev // J. of Hypertension. – September 2017. – Vol. 35. – P.e209-210. DOI: 10.1097/01.hjh.0000523593.63594.9a.
  43. Pekarskiy, S. Distal renal denervation in segmental branches of renal artery versus conventional main trunk therapy: 12 months study in patients with resistant hypertension / S. Pekarskiy, A. Baev, V. Mordovin, T. Ripp, **A. Falkovskaya**, V. Lichikaki, I. Zyubanova, M. Kuzmichkina, G. Semke, S. Popov // Eur Heart J. – 2017. – Vol. 38. – Issue suppl 1. – P. 852. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx504.4120.
  44. **Falkovskaya, A.** Renal function after distal renal denervation and conventional intervention in diabetic patients with resistant hypertension / **A. Falkovskaya**, V. Mordovin, S. Pekarskiy, A. Baev, G. Semke, T. Ripp, I. Zyubanova, V. Lichikaky, A. Gusakova // Eur Heart J. – 2017. – Vol. 38. – Issue suppl 1. – P. 852. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx504.4121.

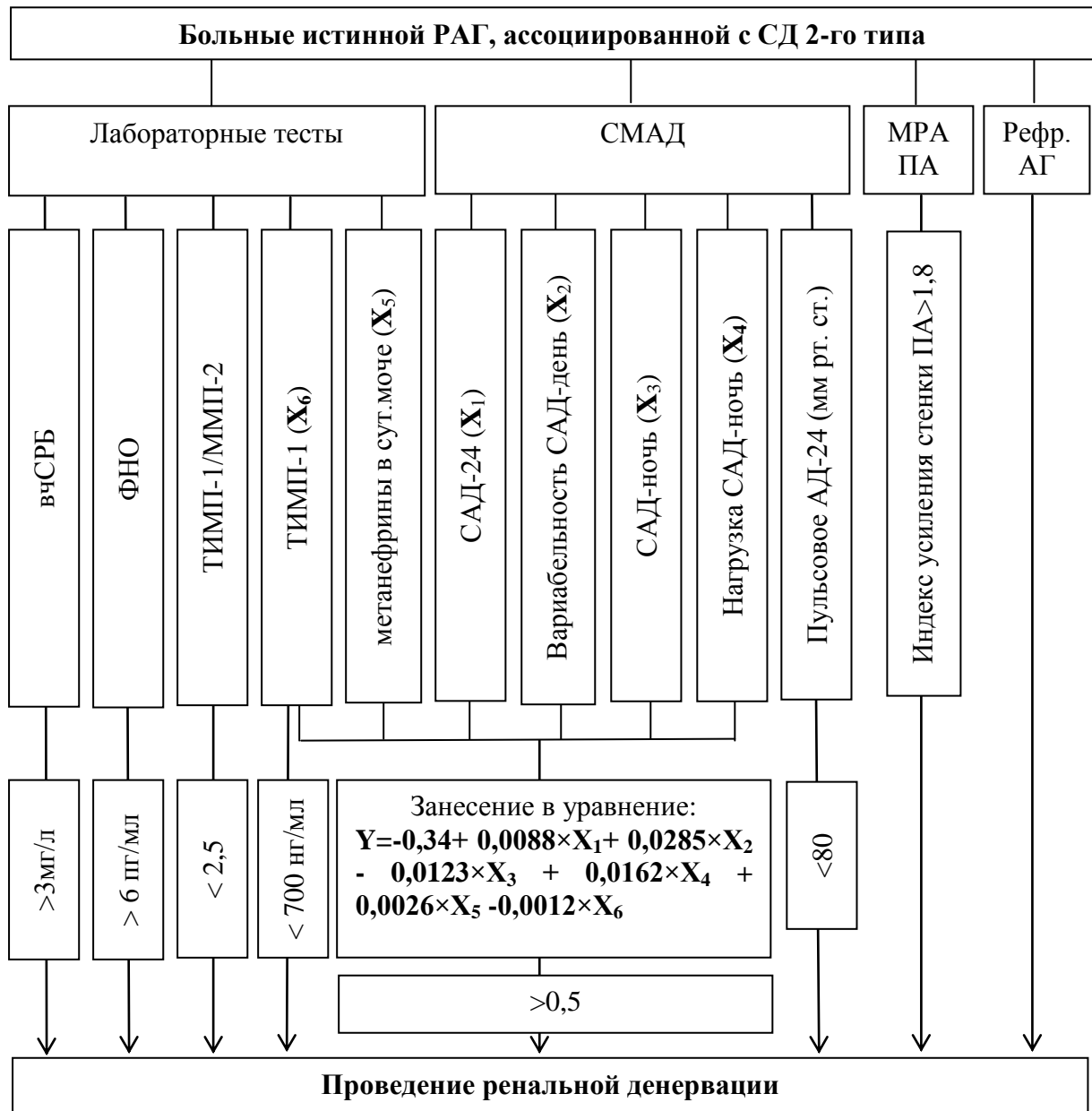
45. **Falkovskaya, A.** Some possible mechanisms for the antihypertensive efficacy of renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus / **A. Falkovskaya**, V. Mordovin, S. Pekarskiy, A. Baev, G. Semke, T. Ripp, I. Zyubanova, V. Lichikaky, A. Gusakova // *Eur Heart J.* – 2017. – Vol. 38. – Issue suppl 1. – P. 1239. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx493.P5849.
46. **Falkovskaya, A.** Clinical features of resistant hypertension associated with type 2 diabetes mellitus / **A. Falkovskaya**, V. Mordovin, S. Pekarskiy, G. Semke, T. Ripp, I. Zyubanova, V. Lichikaki, A. Gusakova // Матеріали науково-практичної конференції «Цукровий діабет як інтегральна-проблема внутрішньої медицини». – 07.09.2017. – г. Харків, Україна. – С. 79.
47. Baev, A. TCT-203 A distal mode of renal denervation in segmental branches of renal artery versus conventional main trunk therapy: a double blind randomized controlled study in patients with resistant hypertension / A. Baev, S. Pekarskiy, V. Mordovin, T. Ripp, **A. Falkovskaya**, V. Lichikaki, I. Zubanova, G. Semke, S. Popov // *J. of the American College of Cardiology.* – 2017. – Vol. 70. – Issue 18. – P. B86. ISSN 0735-1097. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.277. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109717400647>).
48. Sitkova, E. Cardioprotective efficacy of renal denervation: influence of blood pressure variability / E. Sitkova, V. Lichikaki, V. Mordovin, S. Pekarskii, T. Ripp, **A. Falkovskaya**, O. Mochula, A. Baev, V. Usov // *J. of Hypertension.* – 2018. – Vol. 36. – e49.
49. **Falkovskaya, A.** Refractory hypertension, associated and type 2 diabetes mellitus: difference with resistant hypertension / **A. Falkovskaya**, V. Mordovin, T. Ripp, E. Sitkova, I. Zyubanova, V. Lichikaki, M. Manukyan, A. Gusakova // *J. of Hypertension.* – 2018. – Vol. 36. – e50.
50. **Falkovskaya, A.** Prevalence of target organ damage in patients with resistant hypertension, associated with diabetes mellitus type 2 / **A. Falkovskaya**, V. Mordovin, S. Pekarskiy, T. Ripp, E. Sitkova, I. Zyubanova, V. Lichikaki, M. Manukyan, T. Ryabova, A. Gusakova // *J. of Hypertension.* – 2018. – Vol. 36. – e51.
51. **Falkovskaya, A.** Resistant hypertension associated with type 2 diabetes mellitus, clinical characteristics / **A. Falkovskaya**, V. Mordovin, S. Pekarskiy, T. Ripp, E. Sitkova, I. Zyubanova, V. Lichikaki, M. Manukyan, A. Gusakova // *J. of Hypertension.* – 2018. – Vol. 36. – e51.
52. **Falkovskaya, A.** Refractory and resistant hypertension in diabetic patients: different metabolic profile, different response to renal denervation / **A. Falkovskaya**, V. Mordovin, S. Pekarskiy, T. Ripp, E. Sitkova, V. Lichikaki, I. Zyubanova, A. Gusakova, A. Baev, M. Manukyan // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol. 39 (Supplement). – P. 268. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy565.1418.
53. **Falkovskaya, A.** Renal denervation may attenuate the severity of MRI-signs of vascular wall damage in diabetic patients with resistant hypertension due to the anti-inflammatory effect / **A. Falkovskaya**, V. Mordovin, N. Ryumshina, S. Pekarskiy, T. Ripp, E. Sitkova, I. Zyubanova, V. Lichikaki, M. Manukyan,

- A. Gusakova, A. Baev // *J Hypertens.* – 2019. – Vol. 37. – P. e25. DOI: 10.1097/01.hjh.0000570608.05167.55.
54. **Falkovskaya, A.** Beneficial effect of renal denervation on left ventricular mass in diabetic patients with resistant hypertension: possible mechanisms / **A. Falkovskaya**, V. Mordovin, S. Pekarskiy, T. Ripp, E. Sitkova, I. Zyubanova, V. Lichikaki, M. Manukyan, A. Gusakova, A. Baev, T. Ryabova // *J Hypertens.* – 2019. – Vol. 37. – P. e108. DOI: 10.1097/01.hjh.0000571392.60848.2d.
55. Sitkova, E. Positive effects of renal denervation on marker of cardiovascular inflammation and left ventricular mass. 24-month follow-up / E. Sitkova, V. Mordovin, S. Pekarskii, T. Ripp, **A. Falkovskaya**, V. Lichikaki, I. Zyubanova, O. Mochula, A. Gusakova, V. Usov, A. Baev // *J Hypertens.* – 2019. – Vol. 37. – P. e109. DOI: 10.1097/01.hjh.0000571408.91342.49.
56. **Falkovskaya, A.** The IGF-I in diabetic patients with resistant hypertension decreases insulin resistance but is associated with cardiovascular target organ damage / **A. Falkovskaya**, V. Mordovin, S. Pekarskiy, T. Ripp, E. Sitkova, I. Zyubanova, V. Lichikaki, M. Manukyan, A. Gusakova, A. Sukhareva, T. Ryabova // *J Hypertens.* – 2019. – Vol. 37. – P. e111. DOI: 10.1097/01.hjh.0000571432.95972.d1.
57. Zyubanova, I. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 decrease after renal denervation as favorable prognostic factor for future coronary events / I. Zyubanova, V. Mordovin, S. Pekarskiy, T. Ripp, **A. Falkovskaya**, E. Sitkova, V. Lichikaki, A. Baev, A. Gusakova // *J Hypertens.* – 2019. – Vol. 37. – P. e170. DOI: 10.1097/01.hjh.0000572184.56481.4b.
58. **Falkovskaya, A.** Effect of renal denervation on kidney function in patients with resistant hypertension, associated with diabetes mellitus type 2 / **A. Falkovskaya**, V. Mordovin, S. Pekarskiy, T. Ripp, E. Sitkova, I. Zyubanova, V. Lichikaki, M. Manukyan, A. Baev, A. Gusakova, T. Ryabova // *Eur Heart J.* – 2019. – Vol. 40. – Issue Supplement 1. – P. 2783. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz745.0955.

## Патент на изобретение РФ

Патент 2658476 Российская Федерация, МПК А61В5/00. Способ отбора больных резистентной артериальной гипертонией на проведение процедуры симпатической денервации почечных артерий. Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Семке Г. В., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Личикаки В. А., Сусллова Т. Е., Гусакова А. М., Баев А. Е., Зюбанова И. В. № 2658476; заявл. 26.06.2017. опубл. 21.06.2018. Бюл. № 18. – 8 с. (<https://www.fips.ru/cdfi/fips.dll/ru?ty=29&docid=2658476>).

**АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ О  
ПРОВЕДЕНИИ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ У БОЛЬНЫХ РАГ,  
АССОЦИИРОВАННОЙ С СД 2-ГО ТИПА**



Примечания: МРА – магнитно-резонансная ангиография; ПА – почечные артерии; Рефр.АГ – рефрактерная АГ (АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. на фоне длительного (не менее полугодового) приема  $\geq 5$  препаратов в максимальных дозах (включая тиазидоподобный диуретик и спиронолактон) и проведения комплекса немедикаментозных мероприятий).