

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

На правах рукописи

Ситкова Екатерина Сергеевна

**ВЛИЯНИЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ НА ДИНАМИКУ
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА
У БОЛЬНЫХ С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ**

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
рук. ОАГ, д.м.н., проф. В.Ф. Мордовин

Томск – 2017

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	5
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	12
1.1 Эпидемиологические аспекты резистентной артериальной гипертонии	12
1.2 Механизмы регуляции артериального давления.....	18
1.3 Патогенез гипертрофии левого желудочка.....	21
и диастолической дисфункции и их прогностическая значимость	21
1.4 Роль симпатической нервной системы в развитии артериальной гипертонии.....	25
1.5 Подходы к лечению артериальной гипертонии	26
1.5.1 Фармакотерапия.....	26
1.5.2 Новые возможности лечения резистентной артериальной гипертонии.....	28
1.6 Кардиопротективная эффективность ренальной денервации: методы верификации и накопленный опыт	35
2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1 Клиническая характеристика обследованных больных	41
2.2 Дизайн исследования	45
2.3 Методы исследования	46
2.3.1 Клинические методы	46
2.3.2 Инструментальные методы исследования	47
2.3.3 Лабораторные методы исследования.....	52
2.4 Методика проведения ренальной денервации	52
2.5 Статистическая обработка данных	53
3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	55
3.1. Особенности показателей инструментальных методов исследования, оценивающих изменения уровней артериального давления, нарушения основных параметров суточного мониторирования артериального давления, структурные изменения миокарда и функциональную активность вегетативной нервной системы у больных артериальной гипертонией, резистентной к медикаментозной терапии	55

3.1.1 Изучение показателей суточного мониторирования артериального давления и «офисного» измерения артериального давления в группе пациентов с артериальной гипертонией, резистентной к медикаментозной терапии.....	55
3.1.2 Показатели эхокардиографии в группе пациентов с артериальной гипертонией, резистентной к медикаментозной терапии	58
3.1.3 Изучение показателей суточного мониторирования электрокардиограммы в группе пациентов с артериальной гипертонией, резистентной к медикаментозной терапии	59
3.1.4 Изучение меткатехоламинов в суточной моче в группе пациентов с артериальной гипертонией, резистентной к медикаментозной терапии	60
3.1.5 Показатели магнитно-резонансного исследования сердца с контрастированием в группе пациентов с артериальной гипертонией, резистентной к медикаментозной терапии	61
3.2 Изучение влияния ренальной денервации на показатели инструментальных методов исследования, оценивающих изменения уровней артериального давления, нарушения основных параметров суточного мониторирования артериального давления, структурные изменения миокарда и функциональную активность вегетативной нервной системы у больных артериальной гипертонией, резистентной к медикаментозной терапии	62
3.2.1 Изучение влияния ренальной денервации на показатели «офисного» артериального давления и показатели суточного мониторирования артериального давления.....	62
3.2.2 Изучение влияния ренальной денервации на показатели эхокардиографии в динамике наблюдения пациентов.....	70
3.2.3 Изучение влияния ренальной денервации на показатели суточного мониторирования электрокардиограммы в динамике наблюдения пациентов.....	74
3.2.4 Изучение влияния ренальной денервации на показатели магнитно-резонансного исследования сердца с контрастированием в динамике наблюдения пациентов	75

3.2.5 Изучение влияния ренальной денервации на содержание меткатехоламинов в суточной моче в динамике наблюдения пациентов.....	76
3.3 Изучение влияния гендерных и возрастных особенностей на динамику показателей «офисного» и суточного мониторирования артериального давления, структурные изменения миокарда и функциональную активность вегетативной нервной системы.	76
3.4 Изучение связи степени снижения артериального давления после ренальной денервации с динамикой структурных изменений миокарда и функциональной активности вегетативной нервной системы в динамике наблюдения пациентов	88
3.5 Изучение связи особенностей вариабельности артериального давления с динамикой показателей «офисного» и суточного мониторирования артериального давления, структурных изменений миокарда и функциональной активности вегетативной нервной системы в динамике наблюдения пациентов.....	97
4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	102
ВЫВОДЫ.....	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	121

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Неуклонный рост сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности в мире приводит к тому, что эта проблема принимает характер эпидемии. Распространенность сердечно-сосудистой патологии растет, составив 14,3% от общего количества населения в 2010 году и 14,5% в 2015 году, при этом конкретно на долю артериальной гипертензии (АГ) пришлось 5,2% и 5,7% в те же годы [7]. По данным 2015 года причиной смерти населения в 48% случаев явилась патология сердечно-сосудистой системы (ССС) [26]. Несмотря на активное развитие в сферах диагностики, профилактики и лечения, АГ остается одной из доминантных проблем здравоохранения. Обусловлено это, в первую очередь, высоким риском развития смертельных исходов от мозговых инсультов (51%) и ишемической болезни сердца (ИБС) (45%) [143]. Вместе с тем, в структуре патологии в стационаре АГ занимает первое место, составив в 2015 году 17,2% среди всех нозологий [8]. Более того, АГ является основной причиной когнитивных нарушений и инвалидизации 37% трудоспособного населения.

Проблеме резистентной АГ в последнее время посвящено большое количество научных исследований, что определяется, в первую очередь, практически двукратным по сравнению с контролируемой АГ повышением риска кардиоваскулярных событий [59]. Научный интерес представляет не только разработка профилактики, но и поиск путей достижения лучшего контроля артериального давления (АД). По данным крупных рандомизированных исследований (VALUE, CONVINCe, ALLHAT) по оценке эффективности антигипертензивной терапии адекватного контроля АД удастся достичь лишь у 60–67% пациентов [169,232, 246]. Вместе с тем, отсутствие достижения должного АД сопряжено с увеличением риска развития кардиоваскулярных событий на 31%, цереброваскулярных на 23%, терминальных стадий хронической болезни почек (ХБП) на 25% в сравнении с контролируемой АГ [65]. После исключения псевдорезистентных состояний распространенность истиннорезистентной АГ по

данным ряда авторов составляет не более 20% [243, 130]. Среди предлагаемых инновационных подходов к лечению АГ, резистентной к медикаментозной терапии, лидирующие позиции по степени изученности, разработанности, безопасности и обширности доказательной базы занимает ренальная денервация (РД) почечных артерий. Будучи внедренной в практическую медицину в 2007 году в рамках стартовавшего пилотного исследования Symplicity HTN-1 и продолжившего его Symplicity HTN-2, включивших 153 и 106 пациентов соответственно, методика доказала свою антигипертензивную эффективность и безопасность, как в краткосрочном периоде, так и в изучении отдаленных эффектов [61, 204]. Результаты Symplicity HTN-3 произвели большой резонанс в медицине, что было связано с сомнительным антигипертензивным эффектом РД в сравнении с фальш-процедурой, выполненной в группе сравнения [146]. Несмотря на то, что опубликованные данные поставили под сомнение рациональность использования РД у пациентов с резистентной АГ, это, вместе с тем, послужило дополнительным толчком для нового направления научной мысли – поиска предикторов эффективности процедуры, а также запуска Global Symplicity Registry. На настоящий момент многогранность эффектов РД не подвергается сомнению. Имеется доказательная база по эффективности ее применения помимо основного предназначения у пациентов с сахарным диабетом (СД), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), нарушениями ритма сердца (НРС). Целесообразность широкого использования процедуры оправдана положительными кардипротективными [206, 242], метаболическими [4], антиаритмическими эффектами [5]. Опубликованные данные о влиянии РД на степень выраженности ремоделирования миокарда (регресс массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), улучшение диастолической функции, повышение фракции выброса (ФВ)) являются единичными и не затрагивают вопросы изучения особенностей кардиального поражения ввиду закономерных перфузионных нарушений в данной группе больных [29, 147, 195]. Это представляет не меньший интерес, чем основной антигипертензивный эффект РД, что обусловлено, в первую очередь, непосредственным влиянием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) на частоту

развития нежелательных исходов [138], а также риск развития коронарных осложнений [121]. Вместе с тем, на настоящий момент среди методик, обладающих способностью информативной визуализации структурно-функциональных изменений миокарда, лидирующие позиции занимает магнитно-резонансная томография (МРТ). Это обусловлено, ко всему прочему, возможностью применения контрастирования с использованием парамагнетика. Несмотря на большую визуализирующую способность, эта методика нашла применение, в основном, среди пациентов с коронарогенными изменениями миокарда и пороками сердца [22]. Малая доказательная база в аспекте специфики поражения миокарда у пациентов с АГ, резистентной к медикаментозной терапии, а также изучения изменений после РД, в том числе, с позиции поиска предикторов кардиопротективной эффективности, оставляет этот вопрос по сей день недостаточно изученным.

Степень разработанности темы

На настоящий момент имеются немногочисленные публикации, касающиеся кардиопротективного эффекта РД. Затрагивают они, в своем большинстве, состояние систолической [206] и отдельных показателей диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) [118], а также регресса ГЛЖ [242]. Несмотря на имеющееся научное подтверждение снижения коронарного резерва у пациентов с резистентной АГ, в большей мере выраженного при сочетании с ГЛЖ [36, 195], применение высокоинформативных методик, таких как МРТ сердца с контрастированием, способных визуализировать наличие и объем миокардиального повреждения, не находит отражения в литературе. Вместе с тем, малоосвещенным остается вопрос специфики кардиального эффекта РД в зависимости от антигипертензивного ответа, гендерных и возрастных особенностей. Практически отсутствуют работы, направленные на выявление факторов, способных предопределить регресс миокардиальных изменений [160].

Цель

Изучить особенности кардиальных изменений у пациентов с резистентной артериальной гипертонией и их динамику под влиянием ренальной денервации.

Задачи

1. Определить особенности структурно-функциональных изменений миокарда у пациентов с резистентной артериальной гипертонией и изучить их динамику под влиянием ренальной денервации.
2. Изучить связь динамики структурно-функциональных изменений сердца с показателями «офисного» и суточного мониторирования артериального давления под влиянием ренальной денервации.
3. Изучить гендерные особенности кардиопротективной эффективности ренальной денервации.

Научная новизна

1. Впервые изучены особенности структурных изменений сердца и их динамика под влиянием ренальной денервации у больных с резистентной артериальной гипертонией.
2. Показано, что выраженность уменьшения объема повреждения миокарда под влиянием ренальной денервации зависит от степени снижения артериального давления под влиянием процедуры.
3. Впервые показаны гендерные различия кардиопротективной эффективности ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертонией.
4. Регресс гипертрофии левого желудочка не зависит от степени снижения артериального давления, что свидетельствует о самостоятельной кардиопротективной эффективности ренальной денервации.

Практическая значимость

Выявление очагов повреждения миокарда у пациентов с резистентной АГ при помощи высокотехнологичных методов обследования и определение динамики их объема под влиянием ренальной денервации в практической деятельности врача дает возможность своевременно корректировать терапию и предупреждать риск развития нежелательных осложнений.

Методология и методы исследования

Теоретической основой выполненного исследования послужили данные отечественных и зарубежных публикаций в сфере изучения многогранных эффектов РД, а также применения разнообразных визуализирующих методик, позволяющих изучить особенности кардиального поражения. Имеющиеся научные работы создают обширную доказательную базу в отношении симпатической гиперактивации у пациентов с резистентной АГ, а также в отношении прямых влияний снижения активности СНС на регресс кардиальных изменений. Анализ имеющихся научных трудов и концепций, посвященных изучению патофизиологической основы АГ, а также эффектов РД, роли СНС в становлении изменений миокарда стали основой для появления гипотезы о вероятном независимом кардиопротективном эффекте РД, позволившей сформировать задачи и цель данной работы. Немаловажное значение имеет и накопленный опыт отделения артериальных гипертензий «НИИ Кардиологии», на базе которого выполнено данное исследование, демонстрирующий наиболее обширную в России базу пациентов, подвергнутых РД. В работе использованы теоретические методы обработки данных: анализ, классификация, сравнение, обобщения, синтез, прогнозирование. Это послужило основой для формирования групп наблюдения, правильности подхода к статистическому анализу, а также интерпретации полученных результатов. Согласно выдвинутым критериям был произведен отбор пациентов для РД. Реализация поставленных задач осуществлялась с применением клинико-лабораторных, ультразвуковых и магнитно-резонансных методик выявления компонентов развития АГ и поражения миокарда, доказавших свою визуализирующую способность в крупномасштабных исследованиях. К числу таких методик были отнесены: «офисное» и амбулаторное измерение АД, определение концентрации меткатехоламинов в моче и суточный ее объем, СМЭКГ, ЭхоКГ и МРТ сердца с контрастированием. Данный объем обследования был выполнен у пациентов в исходе наблюдения, а также через 6 и 12 месяцев после РД. Контроль АД проведен дополнительно через 1 месяц. Формирование выводов полностью

соответствует поставленным в исследовании задачам. В работе выполнено достаточное количество наблюдений, использованы высокоинформативные методы диагностики и статистического анализа, позволившие получить достоверные результаты.

Положения, выносимые на защиту

1. Впервые обнаружено, что проведение ренальной денервации приводит к уменьшению гипертрофии левого желудочка независимо от степени снижения уровня артериального давления под влиянием вмешательства.

2. Показано, что у пациентов с резистентной артериальной гипертонией, не имеющих атеросклероза коронарных артерий, определяются очаги повреждения миокарда.

3. Проведение ренальной денервации приводит к уменьшению объема миокардиальных повреждений, коррелирующему с антигипертензивной эффективностью процедуры.

Внедрение в практику

Основные положения работы, а также метод обследования пациентов с АГ, резистентной к медикаментозной терапии, с использованием МРТ сердца с отсроченным контрастированием внедрен в деятельность ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне. Автором подробно изучена научная проблема, что позволило поставить адекватные аргументированные цели и сформулировать соответствующие задачи. Работа имеет продуманный дизайн исследования, согласно которому пациенты прошли тщательный отбор. Достоверность полученных данных основана на достаточном количестве наблюдений, корректности отбора пациентов для исследования, применении современных высокотехнологичных методов диагностики. Глубокий статистический анализ полученных данных позволил сформулировать выводы и положения в строгом соответствии с поставленными задачами и целью.

Основные положения диссертации представлены на: V Съезде кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирская наука – Российской практике» совместно с региональной научно-практической конференцией «Катетерные методы лечения резистентной артериальной гипертензии» (Барнаул, 2013 г.); Международной конференции по лучевой диагностике, VII курс «CHALLENGES IN IMAGING» (Рим, 2013); Европейском конгрессе кардиологов (Амстердам, 2013); Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология: от науки – к практике» (Санкт-Петербург, 2013); Всероссийской конференции молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии» (Томск, 2013); Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Инновационные подходы к эффективному контролю артериальных гипертензий» (Томск, 2014); Российском национальном конгрессе кардиологов (Казань, 2014); XI Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия: от теории к практике» (Кемерово, 2015); III Международном Конгрессе «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней» (Санкт-Петербург, 2015); 25-м Съезде Европейского Общества по Артериальной Гипертензии (Милан, 2015); Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология-2016: вызовы и пути решения» (Екатеринбург, 2016); V международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2016).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 26 работ, в том числе 4 статьи, рецензируемых ВАК.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 150 листах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, описания материалов и методов, результатов собственного исследования, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Иллюстрирована 36 таблицами и 25 рисунками. Библиографический указатель содержит 249 источников, из них 222 зарубежных, 27 отечественных.

1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Эпидемиологические аспекты резистентной артериальной гипертензии

Непрекращающийся рост кардиоваскулярной заболеваемости в настоящее время приводит к тому, что сердечно-сосудистые причины вносят более чем 50% вклад в структуру смертности в России. В 2007 году смертность от ССЗ составила более 1 млн 185 тыс. человек, при этом вклад АГ составляет не менее 35% [13]. По данным исследования NHANES, проводимого в период с 1999 до 2000 года, среди более чем 5000 обследованных пациентов в 1999–2000 гг. у 28,7% документирована АГ, что превысило показатели 1988–1991 гг. на 3,7%. Среди выявленной категории гипертоников 68,9% были осведомлены о наличии у них патологии, и лишь 58,4% получали постоянную антигипертензивную терапию [107].

Распространенность АГ продолжает неуклонно прогрессировать, в результате чего, по прогнозам мирового анализа, к 2025 году заболеванием будет охвачено 60% населения или 1,56 млрд человек [103].

Распространенность заболевания среди развитых стран Европы колеблется от 20 до 50%, являясь одной из лидирующих причин ССЗ, инвалидизации населения и смертности. Это обусловлено в первую очередь высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений (ССО), среди которых первые места занимают цереброваскулярные события (34,5%), ИБС (50,1%), в том числе, инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть (ВСС), сердечная недостаточность [6].

По ряду опубликованных данных, в то время как внедрение профилактических программ в странах Австралии, Японии, Северной Америки и Европы приводит к снижению заболеваемости, в России распространенность АГ за последние 15 лет не только остается неизменной, но и, по данным ряда отечественных коллег, имеет тенденцию к приросту, составляя среди мужчин 39,9% и 41,1% среди женщин, превышая подобные показатели в 1,5–2 раза в сравнении с европейскими странами [24].

Еще в 1949 году первые результаты эпидемиологического Фрамингемского исследования отмечали взаимосвязь АГ и ССЗ [170]. Однако, противоречивые данные 1970 года о высокой значимости диастолического и пульсового давления и ее отсутствия у систолического артериального давления (САД) в отношении определения сердечно-сосудистого риска определили ошибочный взгляд медицины на изолированную систолическую АГ, как на самостоятельный фактор риска ССО на ближайшие годы. В настоящее время повышенному диастолическому давлению отводится по-прежнему высокая роль как самостоятельному фактору, повышающему риск как сердечно-сосудистых в целом, так и мозговых событий в частности [116]. Однако, систолическому АД отводится не менее важное значение в прогнозировании риска [182]. Снижение его значений у лиц старше 60 лет под влиянием антигипертензивной терапии снижает риск мозговых инсультов на 36%, а сердечно-сосудистых событий в целом до 55 случаев на 1000 [167].

Изучение показателей смертности среди населения среднего и пожилого возраста показало, что повышение значений систолического АД на каждые 20 мм рт. ст., а диастолического на 10 мм рт. ст, отталкиваясь от исходных значений 115 и 75 мм рт. ст. соответственно, приводит к увеличению частоты смертности от ИБС и мозговых инсультов в 2 раза [31].

Такие факторы риска как дислипидемия, ГЛЖ, курение и СД даже при отсутствии АГ повышают 10-летний риск сердечно-сосудистых событий до 40-50%, а при их сочетании с повышенным АД до 60% [34, 217].

В связи с этим, в 2003 и 2007 годах в рекомендациях ESC/ESH по гипертонии внесены поправки по лечению и тактике ведения пациентов с АГ в зависимости от риска ССО [218].

Резистентная АГ определяется как невозможность достижения целевого (менее 140/90 мм рт. ст.) АД на фоне приема 3 антигипертензивных препаратов в максимально переносимых дозировках или достижение целевого АД на фоне приема 4 антигипертензивных препаратов, одним из которых является диуретик [210, 105]. Распространенность резистентной АГ среди общей когорты

гипертоников составляет, по данным ряда авторов, от 5 до 30% [210]. В исследовании REGARDS распространенность АГ, резистентной к медикаментозной терапии, среди общей когорты гипертоников составила 16%, а среди пациентов, принимающих 3 и более антигипертензивных препаратов, по данным отдельных исследований, 66-72,6% [224]. Причем, 8,1% пациентов с резистентной АГ имели низкую приверженность к медикаментозной терапии [164]. Учитывая тот факт, что понятие «резистентной АГ» многогранно, истинно резистентная АГ встречается не более, чем в 20% случаев гипертоников [64, 155, 163]. Важно, что распределение частоты встречаемости АГ, резистентной к медикаментозной терапии в разных популяциях неоднородно. Так, распространенность ее выше среди негроидного населения (1,68; 1,62-1,75), пожилого населения с повышением на каждые 5 лет старения (1,11; 1,10-1,11), мужского пола (1,06; 1,03-1,10), и пациентов с ожирением (1,46; 1,42-1,51). А при изучении 6292 больных АГ, резистентной к медикаментозной терапии, выявлено, что среди пациентов менее 50 лет (5,5%) ее преобладание отмечено среди лиц мужского пола (отношение мужчин к женщинам 0,006; 95% ДИ, 0,000-0,042, $P<0,001$) и ассоциировано с ожирением, уровнем САД, инсультом и ХБП ($P<0,001$), а среди пациентов старше 80 лет (24%) – у лиц женского пола (отношение мужчин к женщинам 1,27; 95% ДИ, 1,08-1,10, $P=0,004$) и также ассоциировано с ожирением, уровнем САД, наличием ХБП, СД, ИБС и фибрилляции предсердий (ФП) ($P<0,001$). Таким образом, среди гипертоников старше 80 лет каждый 4-й страдает резистентной формой АГ [102]. С повышением риска развития медикаментозно устойчивой АГ были ассоциированы ХБП (1.84; 95%, 1.78-1.90), СД (1.58; 95%, 1.53-1.63) и кардиоваскулярная патология (1.34; 95%, 1.30–1.39) [63]. Среди гипертоников с ХБП распространенность резистентной АГ составила 22,9%, а риск кардиоваскулярной смертности для данной категории пациентов определен как наиболее высокий (1,98; 1,14-3,43) при сравнении с контрольной группой, в то время как, в определении риска смерти по причине ХБП ведущую роль занимает стаж АГ (2,14; 1,35-3,40), а не ее резистентность к терапии (2,66; 1,62-4,37) [165].

Однако, доказан и самостоятельный вклад резистентного характера АГ в риск развития нефрологических исходов (1,85; 95% ДИ, 1,13-3,03), независимо от клинических проявлений заболевания и степени контроля АД [55]. По данным крупного многоцентрового исследования распространенность резистентной АГ в эндокринологическом стационаре среди общей когорты пациентов с СД составила 15%, сочетания с АГ – 17,4% и 21,2% среди пациентов с СД и АГ, находящихся на постоянной антигипертензивной терапии. Помимо того, установлено, что в изучаемой когорте такие факторы, как женский пол, возраст и окружность талии независимо связаны с резистентным характером АГ [208].

Резистентная АГ ассоциирована с повышением риска смерти от большинства ССЗ, включая мозговые инсульты (1,57; 1,18-2,08), сердечную недостаточность (1,88; 1,52-2,34), ИБС (1,44; 1,18-1,76), заболевания периферических артерий (1,23; 0,85-1,79) и терминальные стадии ХБП (1,95; 1,11-3,41) в сравнении с контролируемой АГ, что было продемонстрировано в исследовании ALLHAT [241]. Вместе с тем, вклад в развитие вышеперечисленных сосудистых событий был сравнительно выше у пожилых пациентов с резистентной формой АГ женского пола, чем в группе пациентов с контролируемым АД [38, 209]. Практически двукратное увеличение риска кардиоваскулярных событий было выявлено при сравнении группы пациентов с резистентной и контролируемой АГ [59]. Встречаемость кардиоваскулярных событий в общей группе пациентов с резистентной формой АГ, в целом, составляет 19,6% против контролируемой (13,5%), а кардиоваскулярной смертности 8,6% [57]. В свою очередь, модификация образа жизни, отказ от курения и алкоголя отмечены как факторы, способные снизить риск кардиоваскулярных событий у пациентов с медикаментозно резистентной АГ [109].

Многочисленные крупномасштабные исследования неоднократно демонстрировали сложность в контроле АД у пациентов с АГ, резистентной к медикаментозной терапии. Так, в исследовании VALUE у 40% пациентов не удалось достичь целевого АД [246], в CONVINCЕ – у 33% [169]. В исследовании

ALLHAT, проводимом на протяжении 5 лет и включившем участников любого возраста, расовой и половой принадлежности, только у 66% пациентов удалось достичь контроля АД с помощью 1 или 2 препаратов. Однако, следует отметить, что в реальности количество пациентов с неконтролируемой АГ, вероятно, превышает озвученные значения в связи с тем, что в исследование намеренно не были включены очевидно резистентные формы [232]. Достижение же целевого уровня АД по данным крупного отечественного исследования «Пролог» через 12 месяцев терапии в Санкт-Петербурге не отличалось от вышеприведенных данных и составило 33,1% [9].

Для выявления возможных причин развития на пути верификации истинно резистентной АГ целесообразно придерживаться алгоритма рекомендаций по выявлению псевдорезистентных состояний [210], среди возможных причин которых, в первую очередь, следует рассматривать такие ситуации, как низкая приверженность пациентов к лечению, погрешности измерения АД и гипертония «белого халата». В группе пациентов с медикаментозно резистентной АГ, сочетанной с СД, находящихся на постоянной антигипертензивной терапии, в исследовании было получено следующее распределение: контролируемая АГ – 27,3%, гипертония «белого халата» – 17,1%, «маскированная» гипертония – 18,8%, устойчивая АГ – 36,8% [247]. По данным анализа в стационарных условиях среди причин неконтролируемой АГ 59,1% принадлежит лекарственным, 13,4% – апноэ во сне, 8,6% – вторичным причинам АГ, 6,3% – гипертонии «белого халата». На долю истинно резистентной АГ пришлось лишь 12,6% обследованных больных [16].

Проблеме неудовлетворительного комплаенса уделяется особое внимание в связи с ее распространенностью. Исследование уровня приверженности к лечению путем серологического определения концентрации антигипертензивного препарата даже в небольшой выборке больных с первично резистентной АГ (n=36) выявило критерии низкого комплаенса у 86,1% обследуемых, а у 13,9% - комплаенс и вовсе составил 0% [39]. По данным другого исследования приверженность к лечению среди гипертоников составляет 35,5%, усиливается

при повышении уровня знаний пациентов о возможных осложнениях заболевания и снижается при увеличении количества антигипертензивных препаратов, что неизбежно в условиях резистентности АГ [117]. Также определено, что достоверно более низкой приверженностью к антигипертензивной терапии отличаются лица мужского пола (72,2%) при сравнении с женским (72,2% vs 87,4%, $p < 0,05$) [240]. Помимо того, в разряд факторов, определяющих низкую приверженность к лечению, наряду с гендерными особенностями и возрастом, отнесены квалификация наблюдающего специалиста (1,52; 1,31–1,77) и наличие сочетанного ССЗ (0,79; 0,64–0,97) [113].

По данным M.A. Brown et al. (2001) [54] среди всех случаев неконтролируемой АГ около трети приходится на гипертонию «белого халата». Вместе с тем, выраженность поражения органов-мишеней в группе пациентов с гипертонией «белого халата» практически сравнима с таковой в группе пациентов с контролируемой АГ [220, 249]. Так, в 10-летнем проспективном исследовании выявлена большая частота сердечно-сосудистых событий в группе пациентов с гипертонией «белого халата» в сравнении с группой нормотоников [248].

Безусловно, верификация истинно-резистентной АГ и исключение вышеописанных состояний затруднены в большей мере на амбулаторном этапе в связи с ограничением времени контакта врача с пациентом. В условиях амбулаторно-поликлинического приема большое значение рекомендовано уделять методике правильного измерения АД. Из наиболее распространенных ошибок следует указать неправильное расположение пациента во время измерения, отсутствие периода покоя, требуемого перед измерением АД, пренебрежение повторными измерениями на обеих руках через 2 минуты после первичной регистрации, выбор для измерения АД манжеты, несоответствующей окружности плеча пациента. Даже такие погрешности как подбор заведомо малой манжеты или несоблюдение режима покоя во время измерения искусственно завышают реальные значения АД на 10-30 мм рт. ст. [105].

Кроме того, следует помнить, что причиной развития устойчивости АД к медикаментозной терапии может стать ряд причин, связанных с образом жизни,

избыточным весом, употреблением избытка поваренной соли, животных жиров, уровнем физической активности. И ряд выполненных ранее исследований это подтверждает. Так, в исследовании 2005 года при выявлении эффекта долгосрочного снижения массы тела у гипертоников при исходном ожирении и снижении веса на 10 кг документировано снижение систолического и диастолического АД на 6 и 4,6 мм рт. ст. соответственно [88]. Оптимизация питания, сокращение потребления поваренной соли, алкоголя, животных жиров, увеличение потребления клетчатки и фруктов доказано приводит к снижению систолического АД до 5 мм рт. ст. [80, 83, 221].

На этапе диагностического поиска и верификации диагноза резистентной АГ следует исключать и вторичные причины ее развития. В исследовании, проведенном в когорте 125 пациентов с неконтролируемой АГ, среди возможных вторичных причин заболевания у 64% пациентов документирован синдром обструктивного ночного апноэ (СОАС), 35% – эссенциальная АГ, 5,6% – первичный альдостеронизм, 2,4% – реноваскулярная АГ, по 1,6% – для ренопаренхиматозной АГ и случаев приема оральных контрацептивов и лишь 0,8% – заболевания щитовидной железы. Более того, удалось выявить предикторы СОАС, как наиболее частой вторичной причины устойчивой АГ [152]. Феохромоцитома, распространенность которой составляет не более 0,1–0,6% среди общей популяции гипертоников [179, 216], синдром Иценко-Кушинга (0,1–0,6%) и коарктация аорты не являются распространенной патологией и занимают последние позиции в списке возможных причин вторичной АГ [96, 148].

1.2 Механизмы регуляции артериального давления

В настоящее время для объяснения регуляции АД предложено два механизма – механизм краткосрочного контроля АД и долгосрочного [32]. Независимо от этого, основой регуляции сердечно-сосудистой деятельности является рецепторная дуга, афферентная (чувствительная) часть которой идет в составе грудных и частично поясничных спинно-мозговых нервов в

сосудодвигательный центр продолговатого мозга. Эфферентная часть рецепторной дуги представлена автономной нервной системой, в которой доминирующую роль в регуляции сердечно-сосудистой деятельности играет симпатическая нервная система (СНС), в меньшей – парасимпатическая (в составе блуждающего нерва).

Механизмы быстрого реагирования обеспечивают моментальный контроль изменений АД, к ним относятся барорефлекторные и хеморецепторные зоны магистральных сосудов и механизмы регуляции автономной нервной системы. Среди всех артериальных рецепторных механизмов наибольший вклад вносят барорецепторные зоны аорты и каротидного синуса, как механизмы быстрого реагирования на изменения уровня АД [48, 112, 132, 212]. Это было продемонстрировано при сравнении вариабельности суточного АД у собак с нормальной и разрушенной барорефлекторной синокаротидной дугой, где было показано, что поддержание постоянства и минимального разброса среднего АД опосредуется через влияние барорецепторного механизма [72]. Наряду с этим, в условиях стойкого хронического повышения АД эти механизмы имеют наименьшую значимость в связи с их способностью к адаптации в условиях стойкого повышения АД в течение 1–2 дней. В таких условиях частота импульсаций от барорефлекторных зон с течением времени снижается и прекращается вовсе. Результаты исследований, доказавших способность барорецепторов адаптироваться к условиям стойкой АГ и снижать свою чувствительность, также противоречат механизму их участия в длительном поддержании нормотензии. Впервые это было опубликовано в 1956 году McCubbin et al, которые, впервые зарегистрировав афферентную активность с барорецепторов у гипертензивных собак, продемонстрировали сдвиг «порога реагирования» барорецепторов при длительной гипертензии [144]. Вместе с тем, снижение растяжимости сосудистой стенки из-за процессов ремоделирования, гипертрофии артерий снижает восприимчивость барорецепторов к раздражителю [35].

Согласно закону Франка – Старлинга, объем крови, обеспечивающий растяжение сердечной мышцы, будет с пропорциональной силой выброшен в аорту. Определенный вклад в осуществление эффективности сердечного выброса вносит правое предсердие (не более 10–20%) за счет пассивного его растяжения объемом заполняющей крови. Несмотря на основную функцию вен, как основного резервуара крови, имеющегося в структуре их стенки мышечного слоя вполне достаточно для регуляции объема сердечного возврата за счет их сокращения, или же расслабления в противном случае. Это позволяет обеспечивать механизм быстрого реагирования при повышении АД, который опосредуется через описанный выше закон Франка – Старлинга и барорефлексы каротидного синуса и дуги аорты. Активация упомянутых механизмов опосредуется через веноконстрикцию, приводящую к увеличению объема притекающей к сердцу крови, а значит и увеличению силы сердечных сокращений и минутного объема крови. Это, в свою очередь, приводит к увеличению объема притекающей крови к почечной артерии и стимуляции диуреза. Таким образом, увеличение прессорного диуреза и натрийуреза и, как следствие, уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК) приводят к снижению системного АД.

Симпатическая иннервация сердечной мышцы, распределяясь равномерно в ткани предсердий и желудочков, позволяет при ее активации увеличить эффективность работы сердца на 30%, как за счет сердечного выброса, так и за счет частоты сердечных сокращений (ЧСС), а при угнетении, снизить их ниже нормы на те же 30%.

Влияние парасимпатических волокон на желудочки минимально ввиду их доминантного распределения в предсердиях, что обуславливает снижение эффективности работы сердца при ее активации в большей мере за счет влияния брадикардии, чем снижения силы сердечных сокращений.

Помимо барорефлекторного механизма поддержания постоянства АД, активно функционирует механизм долгосрочного контроля, представленный ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС). При снижении АД

происходит активация эфферентных бета1-адренорецепторов клубочков, запускающая секрецию юкстагломерулярными клетками афферентных артериол проксимальных клубочков неактивного ренина, который в последующем, попадая в плазму, активизирует ангиотензиноген, приводя к образованию ангиотензина I [44, 133]. Имея минимальное вазоконстрикторное влияние, последний, подвергаясь воздействию ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в сосудах легких, преобразуется в ангиотензин II, являющийся мощнейшим вазоконстриктором организма. Дальнейшее его влияние на коррекцию давления обусловлено двумя механизмами. Первый осуществляется путем вазоконстрикции артериол, в том числе внутрипочечных, за счет активации альфа-1-адренорецепторов гладкомышечных клеток почечных артерий, вызывая повышение периферического сосудистого сопротивления, и, в меньшей мере, вен, увеличивая венозный возврат и минутный объем по вышеописанному закону Франка – Старлинга. Второй опосредуется через активацию альфа-1b-адренорецепторов, что приводит к ингибированию экскреции воды и натрия проксимальными почечными канальцами. Оба механизма, так или иначе, направлены на увеличение ОЦК и повышение АД. Вместе с тем, ангиотензин II активизирует выработку альдостерона клетками надпочечников, который обладает самостоятельным положительным влиянием на реабсорбцию воды и натрия почечными канальцами. Описанные механизмы функционируют по принципу обратной связи в случаях повышения АД [106, 128].

1.3 Патогенез гипертрофии левого желудочка и диастолической дисфункции и их прогностическая значимость

В развитии гипертрофии и ремоделирования ЛЖ значение имеют несколько факторов, тем не менее, ключевая роль в инициировании этого процесса отводится активации СНС, что обусловлено действием катехоламинов, как одних из основных гуморальных факторов роста кардиомиоцитов (рисунок 1) [134]. При этом влияние активности СНС на индекс массы миокарда левого желудочка

(ИММЛЖ) доказано и при условии отсутствия исходной ГЛЖ [193]. В экспериментальных моделях на животных проведение как хирургической, так и медикаментозной (альфа-адреноблокатор доксазозин) симпатэктомии было сопряжено с замедлением развития интерстициального фиброза в гипертрофированном миокарде. Вместе с тем, медикаментозная блокада β -адренорецепторов пропранололом приводила к увеличению отношения ТИМП-2/ММП-2, отражающего снижение интерстициальной коллагенолитической активности [226]. Увеличение постнагрузки является причиной роста напряжения стенок левого желудочка (ЛЖ), что опосредуется через закон Франка – Старлинга. Вторым важным аспектом является активация РААС, которая индуцирует рост кардиомиоцитов путем взаимодействия ангиотензина II с ангиотензиновыми рецепторами клеток сердечной мышцы [19, 139].

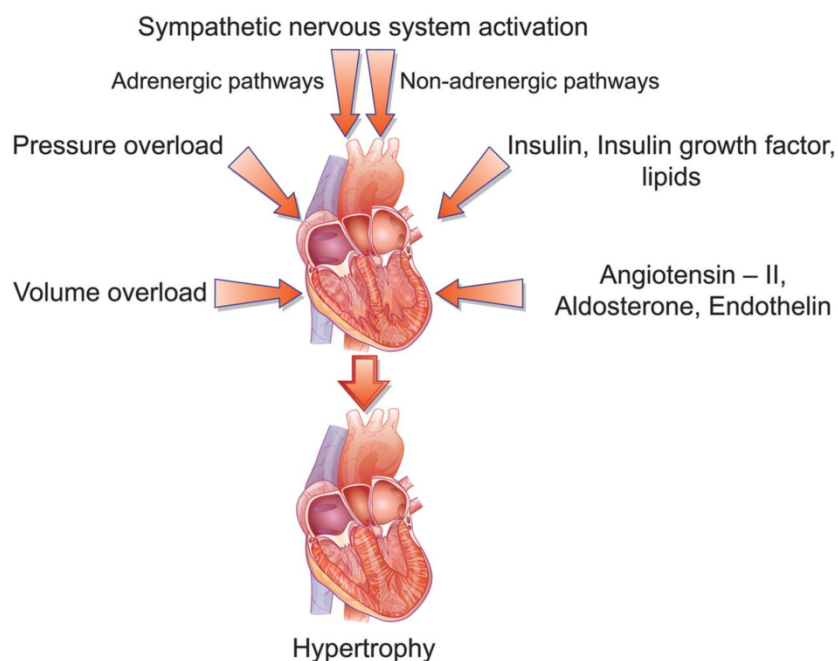


Рисунок 1 – Влияние факторов на развитие гипертрофии левого желудочка
(Bruno R.M., 2014)

Безусловно, механизмы, направленные на развитие ГЛЖ в условиях стойкого повышения АД, являются, в первую очередь, защитно-приспособительными. С другой стороны, они способствуют развитию кардиальной дисфункции, сердечной недостаточности и могут явиться причиной

ВСС [119, 120, 172]. Ряд выполненных работ доказывает и вовлечение ГЛЖ в снижение коронарного резерва, что имеет значение не только в условиях атеросклеротического поражения коронарных артерий, но и в условиях их интактности [29, 36, 147, 195]. Было получено ангиографическое подтверждение связи наличия снижения коронарного резерва с превышением ИММЛЖ более или равно, чем на 50% от нормы ($p=0,005$) [195]. Это обусловлено не только развитием относительной коронарной недостаточности, возникающей в условиях несоответствия кровотока возросшей миокардиальной массе [195, 238]. Немаловажную роль здесь играет также и ремоделирование сосудистой стенки, заключающееся в гипертрофии мышечного слоя артерий, а также гиалинозе, артериолосклерозе, в развитии которых главенствующая роль отводится тканевой РААС, эндотелинам и тромбосану А2, которые приводят не только к сужению просвета сосудов, но и уменьшению их количества [10, 19, 238]. С этим связана встречаемость среди пациентов с АГ и ГЛЖ не только стенокардии при интактных крупных коронарных артериях, но и безболевых форм ИБС [36, 147]. А снижение коронарного резерва у больных с АГ без документированной ГЛЖ находит свое отражение в исследованиях Antony J. с соавт., где в сравнительном анализе с группой контроля получены статистически достоверные различия ($3,5 \pm 0,6$ vs. $5,2 \pm 0,8$ в группе контроля, $p < 0,001$) [70]. Более того, тяжесть, обширность поражения и частота неблагоприятных исходов при остром инфаркте миокарда доказано выше при наличии ГЛЖ в сравнении с группой контроля [50, 121]. Наиболее характерным типом ГЛЖ, встречающимся при АГ, является концентрический, распространенность которого составляет 85–90% против сравнительно малой частоты встречаемости эксцентрического типа ГЛЖ (10–15%) [134]. Если распространенность ГЛЖ среди когорты пациентов с пограничным АД составляет 12%, то среди пациентов с документированной АГ достигает 20% [235]. Так, установлено, что наличие признаков увеличения ММЛЖ как по данным электрокардиографии (ЭКГ), так и эхокардиографии (ЭхоКГ) ($p < 0,001$) является независимым предиктором снижения ФВ ЛЖ [120]. А высокая распространенность ГЛЖ среди гипертоников – доказанный факт. Среди

обследованной группы 3661 пациентов с АГ распространенность ГЛЖ составила 21,5% и явилась самостоятельным предиктором ВСС наряду с ММЛЖ (HR 1,53, 95% ДИ 1,01–2,28, $p=0,047$ и HR 3,28, 95% ДИ 1,58–6,83, $p=0,002$), а также предиктором кардиоваскулярной смерти с поправкой на рост (1,73, 95% ДИ, 1,19–2,52) для мужчин и женщин (2,12, 95% ДИ, 1,28–3,49) и общей смертности для мужчин (1,49, 95% ДИ, 1,14–1,94) и женщин (2,01, 95% ДИ, 1,44–2,81) [119].

В Фрамингемском исследовании при обследовании группы из 3220 больных в возрасте 40 лет, ГЛЖ определена как фактор, тесно взаимосвязанный (с поправкой на рост) с случаями кардиоваскулярной смерти, как для мужчин (1,73 [95% ДИ], 1,19–2,52), так и для женщин (2,12 [95% ДИ], 1,28–3,49), а также случаями общей смертности в группах обеих гендерных принадлежностей (1,49 [95% ДИ], 1,14–1,94 и 2,01 [95% ДИ], 1,44–2,81) [172]. Аналогичные результаты получены при обследовании когорты 1141 больных пожилого возраста, где также выявлена корреляция между ГЛЖ (с коррекцией на возраст, курение, САД и ОХ/ЛПВП) и риском коронарных событий для мужчин и для женщин (1,67 [95% ДИ], 1,24–2,23 и 1,60 [95% ДИ], 1,10–2,32) [91]. В 2010 году появились первые данные о подобных исследованиях в группе пациентов с резистентной АГ, которые определили, что снижение индекса Соколова – Лайона даже на 1,1 мв снижает риск кардиоваскулярных событий уже на 35% (95% ДИ, 10–53%), в то время как уменьшение значений Корнельского произведения снижает этот риск на 40% (95% ДИ, 11–60%) [171].

ГЛЖ и возраст определены как независимые предикторы смертельных сердечно-сосудистых событий и повышения риска общей смертности [192]. Вместе с тем, влияние на прогноз концентрического типа ремоделирования ЛЖ доказанно выше, чем эксцентрического [127, 137]. Регресс ГЛЖ на фоне антигипертензивной терапии приводит к доказанному снижению случаев нежелательных конечных точек [174].

Вместе с тем, в 80% случаев даже без документированной ГЛЖ имеются ранние признаки дисфункции, затрагивающие диастолический компонент работы сердца [62, 114]. В развитии диастолической дисфункции также следует

упомянуть механизмы ремоделирования, приводящие к перестройке соединительно-тканного матрикса, преобладанию в нем коллагеновых волокон, пролиферации фибробластов, которые приводят не только к механической ригидности сердечной мышцы, но и дилатации предсердий [15, 25, 98, 99, 135]. А в работе 2006 года показана тесная связь диастолической функции с типом нарушения суточного профиля АД, ее более частое выявление у найтпикеров [23]. Распространенность диастолической дисфункции у пациентов с резистентной АГ в сравнении с когортой пациентов с контролируемой АГ значительно выше [166]. Вместе с тем, диастолическая дисфункция признана независимым предиктором нежелательных исходов и определяет увеличение риска сердечно-сосудистой смертности на 54–64% [176]. Конкретно, каждое снижение отношения Е/А на 0,3 сопровождается увеличением риска развития кардиоваскулярных событий на 21% [173].

1.4 Роль симпатической нервной системы в развитии артериальной гипертензии

Роль активации СНС в развитии АГ изучается многие десятилетия. Данные исследования на собаках с интактными почечными нервами показали, что стимуляция СНС внутрисосудистым введением аденозина приводит к повышению АД [125]. А прерывание афферентной симпатической почечной иннервации у спонтанно-гипертензивных крыс влечет за собой снижение его уровня [219]. Для подтверждения симпатикотонии у пациентов с резистентной АГ применяют и анализ показателей ЧСС и ее вариабельности. Их преобладание было выявлено в группе пациентов с истинно резистентной АГ против контролируемой гипертензии и гипертензии «белого халата». При этом «офисная» ЧСС (1,337; 1,287–1,388; $P < 0,001$), ночная (1,160; 1,065–1,265; $P < 0,001$), ночное снижение ЧСС (0,958; 0,918–0,999; $P=0,035$), и вариабельность ночной ЧСС (1,148; 1,092–1,207; $P < 0,001$) были обозначены как факторы, тесно связанные с резистентным характером заболевания [110].

Метод микронеурографии, используемый как в качестве оценки мгновенных изменений симпатического тонуса, так и в виде мониторингирования, позволяет непосредственно учитывать изменения проведения импульса по симпатическим нервным волокнам и исследовать не только физиологические изменения организма в условиях АГ, но и оценивать изменения СНС в ответ на фармакотерапию [2, 78]. Многочисленные исследования с использованием этого метода доказали 2–3 кратное повышение уровня мышечной СНС не только у пациентов с резистентной формой АГ [111], но и ее достоверное преобладание у лиц с отягощенным гипертензивным семейный анамнезом в сравнении с группой здоровых добровольцев (12 ± 2 и 6 ± 2 , $p < 0,05$) [104].

Симпатическая гиперактивация у гипертоников была также подтверждена повышением уровнем норадреналин спил-овера у пациентов с эссенциальной АГ [227], что достоверно было ассоциировано с поражением органов-мишеней [191]. Позднее в первых крупных исследованиях по изучению эффективности РД также проводился контроль уровня норэпинефрин спил-овера в крови, и было документировано его снижение через месяц наблюдения на 47% от исходного уровня [61, 227].

1.5 Подходы к лечению артериальной гипертонии

1.5.1 Фармакотерапия

Исходя из определения резистентной АГ, терапия, необходимая для должного контроля АД, всегда многокомпонентна, с обязательным включением в нее диуретика, что позволяет воздействовать на разные звенья патогенеза.

Ссылаясь на рекомендации АН-RUS ESH 2013 [105], вместе с тем, выбор приоритетного антигипертензивного препарата или их комбинации должен быть основан на индивидуальном подходе к пациенту и рассмотрении конкретных обстоятельств течения заболевания. Каждый из рекомендуемых к применению классов антигипертензивных препаратов (ингибиторы АПФ (иАПФ), сартаны, диуретики, антагонисты кальциевых каналов (АКК), бета-блокаторы) доказал

свою эффективность по снижению риска сердечно-сосудистых событий в крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях, без какого-либо преимущества одного над другим. Анализ 27 рандомизированных исследований с общим количеством обследованных пациентов более 155000 человек не продемонстрировал преобладания влияния отдельных групп препаратов (иАПФ, сартаны, диуретики и АКК) при сравнении исходов в группах пациентов с сочетанием АГ с СД и без него [84]. В частности, исследование SCOPE показало, что использование сартанов снижает риск нефатального инсульта на 28%, а добавление даже малых доз АКК к исходной терапии гидрохлортиазидом (ГХТ) снижает риск сердечно-сосудистых событий дополнительно на 27% по результатам FEVER [234, 236]. Эффект терапии АКК, как препаратов, способных снизить риск инсультов без влияния на сердечно-сосудистую смертность, частоту инфарктов миокарда, опубликован по результатам крупного мета-анализа кардиоваскулярных исходов с использованием терапии АКК [56].

Однако диуретической терапии отведена особая роль в лечении АГ в связи с механизмом ее развития, обусловленным, в первую очередь, гиперволемией. Среди пожилых пациентов наибольшую эффективность доказала группа тиазидных диуретиков (73,46% против 26,54% участников, принимавших терапию петлевыми диуретиками) [76].

Особое место в антигипертензивной терапии отведено спиронолактону, эффективность применения которого доказана в исследовании ASPIRANTS, продемонстрировавшем снижение АД независимо от наличия или отсутствия вторичных причин АГ. Однако меньшее его влияние отмечено в группе пациентов с уровнем диастолического АД (ДАД) более 97 мм рт. ст. [233]. Добавление спиронолактона в качестве 4-го препарата весьма оправдано ввиду доказанного дополнительного антигипертензивного эффекта в виде снижения АД до 25/10–12 мм рт. ст., что в 2 раза превышает ответ на добавление любого другого класса препарата у пациентов с резистентной АГ [90]. Преимущество назначения спиронолактона в дополнение к исходной терапии над двойной блокадой РААС

показано и в другом рандомизированном исследовании и проявилось не только в более выраженном снижении АД, но и лучшем регрессе ГЛЖ и диастолической дисфункции [41].

В 7-м докладе объединенного национального комитета терапия диуретиками позиционируется как терапия первой линии по результатам анализа многочисленных крупных рандомизированных исследований [218]. Такое заключение исходит из большой доказательной базы по снижению риска по всем сердечно-сосудистым событиям, включая инсульт, ИБС, застойную сердечную недостаточность, а также смертность по сердечно-сосудистым и причинам общей заболеваемости при использовании диуретиков в сравнении с плацебо [108].

1.5.2 Новые возможности лечения резистентной артериальной гипертонии

1. Нейроваскулярная декомпрессия ствола головного мозга. Применение этой методики основано на данных о влиянии на активность СНС компрессии продолговатого мозга прилегающими сосудами, устранение которой приведет к нормализации симпатического тонуса и АД. Результаты выполненной хирургической микрососудистой декомпрессии левой ножки продолговатого мозга у двух пациентов с АГ, резистентной к медикаментозной терапии, в 2002 году документировали снижение САД на 20 мм рт. ст. наряду с уменьшением количества принимаемых антигипертензивных препаратов [225]. Проведенное позднее, в 2009 году, лечение 46 пациентов документировало, что у той части из них, у которой с помощью МРТ была подтверждена компрессия продолговатого мозга, после лечения отмечено достоверно большее снижение значений АД, содержания норэпинефрина в плазме, ИММЛЖ в сравнении с группой пациентов без компрессии продолговатого мозга [89]. Однако, тот факт, что нейроваскулярная компрессия ствола выявляется далеко не у всех пациентов с АГ и не для всех из них лежит в основе ее развития, говорит о том, что применение данной методики не найдет обширного использования среди общей когорты гипертоников.

2. Барорецепторная стимуляция. Суть методики заключается в дву- или односторонней имплантации электродов вокруг каротидных синусов, приводящей к стимуляции изолированно афферентных волокон барорефлекторной дуги, не затрагивая хеморецепторы. Регуляция импульсации задается из внешнего устройства-генератора. При изучении 7-дневной стимуляции каротидных синусов собак зарегистрировано снижение не только уровня АД, но и концентрации норэпинефрина в крови, экскреции натрия с мочой, в то время как экскреция калия и концентрация ренина оставались прежней. Однако, по завершению 7-дневного курса стимуляции уровень АД, пульса, концентрация экскретируемого натрия и норэпинефрина возвращались к прежним значениям [177].

Барорефлекторная активация у пациентов с нефропатией не только приводит к доказанному снижению АД через 6 месяцев наблюдения, но и достоверно улучшает почечную функцию – снижает уровень протеинурии и улучшает показатели скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [115].

Анализ преимуществ локализации расположения электродов стимуляции показал, что результаты изолированной правосторонней стимуляции превосходят результаты двусторонней и изолированной левосторонней [47].

Долгосрочный контроль АД на фоне барорефлекторной активации исследовался у 322 гипертоников в первом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании на протяжении года. У 76% пациентов результатом лечения стало снижение АД в среднем на 35/16 мм рт. ст. У 55% из них удалось достичь целевого АД, у ряда из них – сократить объем получаемой антигипертензивной терапии. Стабильность сохранения эффекта регистрировалась на протяжении 22–53 месяцев [42].

Вместе с тем, методика сопряжена с риском осложнений, среди которых травма подъязычного и языкоглоточного нервов, внутриоперационный инсульт, ангионевротический отек и осложнения, связанные непосредственно с хирургическим вмешательством и общей анестезией, и не являющиеся специфическими для данного вида лечения (тошнота, рвота, гематомы, инфекционные осложнения) [215]. Отсутствие результатов масштабных

исследований, проведенных на большой выборке пациентов с резистентной АГ, а также наличие вышеперечисленных осложнений не позволяет в настоящее время применять методику стимуляции барорецепторов каротидного синуса рутинно в клинической практике и требует большей доказательной базы.

3. Химическая периваскулярная ренальная денервация. Недавно предложенная методика основана на введении этанола в периадвентициальное пространство почечных артерий [202]. На настоящий момент выполнено несколько исследований на животных. Одно из них на овцах, с применением 10 мл 99,6% этанола, преследующее своей целью изучение безопасности. С помощью МРТ диагностики доказано отсутствие нежелательных явлений в периаартериальном пространстве почечных артерий. Другое исследование выполнено на 17 свиньях, где в качестве агента использована дозировка 0,3 и 0,6 мл этанола. Наряду с отсутствием стенозов и других нежелательных явлений, повреждений ткани почечных артерий зарегистрировано не было. Вместе с тем, через 3 месяца удалось установить, что уровень норэпинефрина при использовании 0,3 мл и 0,6 мл этанола снизился соответственно на 68% и 88% относительно исхода [151]. Первый опыт использования данного метода на человеке был осуществлен в 2013 году. В 2016 году опубликованы данные об использовании химической денервации на 18 пациентах с АГ, резистентной к медикаментозной терапии, с введением 0,3 мл этанола в периадвентициальное пространство под контролем ангиографии. В качестве первичных конечных точек оценивалось наличие нежелательных явлений. Ни в ранний послеоперационный период, ни через 6 месяцев не было зарегистрировано стенозов или аневризм, а также других патологий почечных артерий. Вместе с тем, оценивались вторичные конечные точки. Таким образом, было зарегистрировано снижение САД с 175 ± 17 мм рт. ст. до 151 ± 26 мм рт. ст. через 6 месяцев после процедуры [239]. Применение данной методики в определенном смысле имеет преимущества над традиционной эндоваскулярной РД, поскольку допускает применение даже при наличии малого диаметра почечных артерий, а также в условиях анатомических аномалий, которые создают препятствия для эндоваскулярного доступа.

Безусловно, данный метод представляет научный и клинический интерес, однако, для составления конкуренции традиционной РД почечных артерий требует проведения крупномасштабных клинических исследований.

5. Ренальная денервация. История РД берет истоки в начале XX века, когда R. Smithwick (США) впервые предложил методику хирургического лечения АГ, заключающуюся в двусторонней люмбодорсальной симпат- и спланхикэктомии. В дальнейшем предпринимались попытки РД в 1934 и в 1936 году (Adson и Brown) путем двусторонней симпатэктомии от VI грудного до II поясничного нервов включительно, в 1940 и в 1944 (Smithwick), в 1947 году (Grimson) [131]. Однако, обе методики в послеоперационном периоде наряду с желаемым снижением АД до нормального уровня давали такие нежелательные явления, как парез кишечника и паралич абдоминальной мускулатуры, ортостатическая гипотензия, ангидроз, дисфункция органов малого таза, тахикардия [154], что наряду с непрерывно развивающимся фармакологическим рынком отвело интерес врачей от данной методики лечения тяжелой АГ.

Разработанный и внедренный в практику метод РД почечных артерий вновь привлек внимание медицины в связи с особенностью методики операции, основанной на избирательном билатеральном эндоваскулярном радиочастотном воздействии на афферентные симпатические нервные волокна, залегающие в адвентиции почечных артерий. С июня 2007 по ноябрь 2008 года были выполнены первые процедуры ренальной денервации (РД) у 45 пациентов с резистентной формой АГ и «офисными» значениями АД исходно 177/101 мм рт. ст. в рамках первого нерандомизированного исследования Symplicity HTN-1. Пять пациентов были исключены из исследования ввиду анатомических особенностей строения (удвоение почечных артерий), по причине которых РД не была выполнена. Оценка эффективности проводилась путем изучения степени снижения АД в сроки 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после выполненной процедуры в сравнении с исходными значениями. Вместе с тем оценивалась безопасность путем проведения в динамике наблюдения почечной ангиографии и магнитно-резонансного исследования почечных артерий с контрастированием. Снижение

АД среди пролеченных пациентов прогрессивно нарастало от месяца ($-14/-10$ мм рт. ст.) к году наблюдения ($-27/-17$ мм рт. ст.), в то время как у 5 исключенных из исследования пациентов АД продолжало повышаться ($+3/-2$ мм рт. ст. и $+26/+17$ мм рт. ст.). Серьезных побочных эффектов РД зарегистрировано не было [61].

В 2010 году опубликованы результаты многоцентрового открытого проспективного рандомизированного исследования Symplicity HTN-2, включившего 106 пациентов в 24 центрах Европы, Новой Зеландии и Австралии. Снижение АД в группе пациентов с проведенной РД через 6 месяцев составило $-32/-12$ мм рт. ст. ($p<0,001$), в то время как в группе контроля по средним значениям АД существенного снижения не обнаружено ($+1/0$ мм рт. ст., $p\geq 0,77$) [204].

Анализ нежелательных явлений за 2 исследования документировал 1 диссекцию почечной артерии до непосредственного нанесения РЧ абляций, потребовавшую имплантацию стента, и 4 ложных аневризмы, не являющихся специфическим осложнением и имеющим природу происхождения, связанную с артериальным доступом [197].

В 2011 году выполнен анализ отдаленных результатов группы пациентов Symplicity HTN-1. В общем количестве было обследовано 114 пациентов через 2 года после РД и 34 пациента через 3 года. Отмечено прогрессирующее снижение АД в динамике наблюдения, которое через 2 года составило $-32,7\pm 18,4$ мм рт. ст., а через 3 года $-33,1\pm 13,3$ мм рт. ст. [228]. Дополнительных нежелательных явлений в динамике наблюдения пациентов отмечено не было.

Опубликованные в 2014 году первые данные Symplicity HTN-3 поставили под сомнение эффективность применяемой эндоваскулярной методики лечения резистентной АГ (535 рандомизированных участников). При оценке динамики «офисного» САД отмечен достоверный регресс через 6 месяцев относительно исхода как в группе пациентов, которым была выполнена РД ($-14,1\pm 23,9$ мм рт. ст., $p<0,001$), так и в группе сравнения (выполненная ангиография без РД) ($-11,7\pm 25,9$ мм рт. ст., $p<0,001$). Анализ показателей суточного мониторинга АД (СМАД) также выявил статистически достоверное снижение АД в обеих

группах относительно исхода ($-6,8 \pm 15,1$ мм рт. ст. $p < 0,001$; $-4,8 \pm 17,2$ мм рт. ст. $p < 0,001$). Вместе с тем, межгрупповая разница в снижении АД составила для «офисного» АД $2,39$ мм рт. ст. и для СМАД 2 мм рт. ст. Безусловно, при обсуждении результатов следует учитывать способность плацебо эффекта к угасанию супротив доказанной ранее долговременной эффективности РД. Вместе с тем, случаи нежелательных явлений не превышали допустимые и имели идентичные значения в сравниваемых группах [146]. Чтобы объективно оценить данные SYMPPLICITY HTN-3, следует обратиться к некоторым фактам. Среди включенных в исследование пациентов, 1/4 часть была представлена лицами афроамериканской расы, представители которой, как известно, имеют низкий уровень ренина и каждый второй – полиморфизм гена В1-адренорецептора, что обуславливает не только патофизиологические отличия в развитии гипертонии, но и особенности ответа на антигипертензивную терапию, связанные с лучшим эффектом вазодилататоров, чем ИАПФ и сартанов [129, 231]. Помимо специфики расовой принадлежности участников исследования, следует упомянуть об отсутствии должного опыта ангиохирургов, малом количестве аблаций в сопоставлении с другими крупными исследованиями (у 60% 0–1 аблации), отсутствии интраоперационного контроля эффективности, что, безусловно, также во многом определило меньшую успешность РД, чем в ранних глобальных исследованиях. В 88 центрах 364 процедуры РД были произведены 111 специалистами, 31% из которых выполняли данный вид лечения впервые, что, безусловно, также отразилось на последующем эффекте лечения. Связь опыта ангиохирурга в выполнении РД с ее эффективностью уже описана ранее [92].

Global Symplicity Registry, стартовавший в 2013 году в Германии и созданный с целью изучения долговременной эффективности и безопасности РД, набирает все большие обороты и продолжается по настоящее время [183]. Полученные промежуточные результаты, свидетельствующие о снижении АД как суточного ($-11,6 \pm 25,3$ мм рт. ст. $p < 0,001$), так и «офисного» ($-20,3 \pm 22,8$ мм рт. ст. $p < 0,001$), вновь доказывают стабильность эффективности при сохранении ее безопасности [97]. Вместе с тем, исследователи регистра провели дополнительное

изучение эффективности процедуры у пациентов с изолированной САГ (ИСАГ), которое показало значимое преимущество в достижении антигипертензивной эффективности в группе резистентных гипертоников над ИСАГ ($-18,7 \pm 23,7$ мм рт. ст и $-10,9 \pm 21,7$ мм рт. ст. $p < 0,001$) [184]. Анализ результатов через 12 месяцев после РД гласит о стойком значимом снижении АД и ЧСС, независимых друг от друга. Регресс ЧСС определен как фактор, связанный с исходными ее значениями, независимо от приема В-блокаторов [97]. Более того, в ноябре 2016 года опубликованы результаты анализа по изучению эффективности РД в отдаленном периоде (через 3 года) [229]. Значения «офисного» и амбулаторного АД снизились на 18,5 и 9,2 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$), при этом через 3 года зарегистрировано 1,9% случаев сердечно-сосудистой смерти, 4,4% случаев с госпитализацией по причине гипертонического криза, и 1,9% случаев вновь диагностированной терминальной стадий ХБП при значимом снижении eGFR через 3 года с 80 ± 24 до 72 ± 26 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$. Частота стенозов почечных артерий после проведения РД составила 0,2%.

Предыдущие исследования были направлены на изучение показателей после РД с сохранением антигипертензивной медикаментозной терапии. Однако, эффективность процедуры РД была изучена и у пациентов, которые по ряду причин находились без медикаментозной поддержки: 57% случаев – документированная устойчивость или аллергическая реакция на препараты, 28% – временное прекращение приема препаратов для участия в исследовании, 15% – отказ самого пациента от приема антигипертензивных средств. Через 6 месяцев после РД отмечено значимое снижение АД как «офисного» ($-13,1$ мм рт. ст., $p = 0,001$), так и амбулаторного ($-5,7$ мм рт. ст., $p = 0,04$). Нежелательных явлений зарегистрировано не было [198].

Данные о реиннервации почечных артерий через год после РД, которые гласили о нормализации местной почечной симпатической нервной активности у нормотензивных животных [190, 201], были неоднократно опровергнуты сообщениями о сохранении эффекта снижения АД через 12 месяцев ($-21,2 \pm 29, 1/-11,1 \pm 12,9$ мм рт. ст. $P < 0,001$), а также достоверно более низким уровнем

мышечной симпатической нервной активности (-6 ± 11 импульсов/мин, $P < 0,01$) у пациентов после РД [111].

1.6 Кардиопротективная эффективность ренальной денервации:

методы верификации и накопленный опыт

В изучении выраженности поражения миокарда у пациентов кардиологического профиля доступен широкий ряд инструментальных методов обследования, среди которых наибольшую распространенность получили 4 неинвазивные методики: ЭхоКГ, МРТ, компьютерная томография (КТ) и перфузионная сцинтиграфия миокарда [43, 140]. Выбор той или иной методики зависит от перечня целей, которые преследует врач в диагностическом поиске.

1. Одна из основополагающих методик обследования пациентов с АГ, позволяющих оценить не только анатомические, но и функциональные параметры сердца, является ЭхоКГ. Изучение структурных и функциональных особенностей камер сердца, клапанного аппарата и выходных трактов магистральных сосудов, локальной и глобальной сократительной функции миокарда, его диастолической функции является определяющим не только в отношении прогноза пациента, но, подчас, и определении тактики ведения [79]. Проведение же исследования в состоянии покоя, несмотря на все достоинства, не может в полной мере отражать резервные возможности сердечной мышцы и коронарного кровотока. Несмотря на это, ЭхоКГ среди функциональных методов исследования в клинической практике занимает лидирующие позиции, являясь «золотым стандартом» обследования пациентов с АГ. Это обусловлено рядом преимуществ метода, среди которых доступность и неинвазивность, отсутствие противопоказаний и сопряженных с исследованием побочных явлений, низкая стоимость и быстрота проведения, воспроизводимость полученных данных. Результаты ЭхоКГ позволяют не только документировать наличие кардиального поражения у пациентов с АГ, но и, как показывает опыт проведенных исследований, прогнозировать риск нежелательных исходов.

По данным опубликованных статей, кардиопротективная эффективность РД, которая представляет не меньший интерес, чем степень снижения АД, через 1 и 6 месяцев относительно исхода проявилась не только в регрессе ГЛЖ на 39% и толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) ($14,1 \pm 1,9$ мм, $13,4 \pm 2,1$ мм, $12,5 \pm 1,4$ мм, $p = 0,007$), но и значимом повышении ФВ ЛЖ ($63,1 \pm 8,1\%$ и $70,1 \pm 11,5\%$, $p < 0,001$) в сравнении с группой контроля, где ни одного из описанных эффектов получено не было [206]. Диастолическая функция улучшалась независимо от АД и ЧСС уже через 6 месяцев после РД [118]. Эти данные были впервые описаны в 2012 году и подтверждались неоднократно позднее [123, 242]. Более того, на клеточном уровне у спонтанно гипертензивных крыс доказано влияние РД на улучшение перфузии миокарда, которое опосредуется через блокаду G-протеинсвязывающего рецептора киназы кардиомиоцитов [181]. Имеются данные долгосрочного исследования, демонстрирующие нарастание кардиопротективного эффекта до 24 месяцев после РД. Через 6, 12 и 24 месяца после РД выявлено статистически значимое снижение ИММЛЖ на 9,1%, 11,3% и 15,5%, а также E/E' на 14%, 15,3% и 29,7% соответственно. В этом же исследовании доказано, что под влиянием РД распространенность ГЛЖ через 24 месяца снижается на 70,6%, а количество пациентов с наиболее неблагоприятным концентрическим типом – на 47,1% относительно исхода [242]. Изучено влияние РД на процессы ремоделирования, в частности, на концентрацию тканевого норадреналина, коллагена, ангиотензина II и альдостерона, матриксных металлопротеиназ (ММП 2 и ММП 9) и их ингибиторов (ТИМП 1) [157], что в будущем может стать основой для применения методики в постинфарктном периоде и у пациентов с сердечной недостаточностью.

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

мышцы, ее массы, показателей диастолической функции, детальном изучении поражения коронарного русла использование его весьма ограничено. Метод нашел свое применение у пациентов с АГ, где он используется для выявления зон гипоперфузии, зачастую обусловленных снижением коронарного резерва [147]. Метод стресс-сцинтиграфии миокарда с использованием дипиридамола нашел свое применение для изучения предикторов безболевого поражения у пациентов с резистентной АГ, где доказал высокое распространение (28%) ишемии миокарда, а также ее связь с СД, ожирением, ЧСС, ИММЛЖ и микроальбуминурией в обследуемой когорте [162]. Немаловажное значение в решении вопроса широты использования сцинтиграфии миокарда как рутинного метода у пациентов с АГ имеют также сопутствующая лучевая нагрузка и использование радиофармпрепаратов [11, 140]. Попытки применения сцинтиграфии сердца с использованием метайодбензилгуанидина не доказали информативности метода в прогнозировании антигипертензивной эффективности РД [122], но, вместе с тем, подтвердили значимое снижение сердечного симпатического тонуса ($p=0,02$) [46].

3. КТ сердца является высокоинформативным методом в отношении верификации ИБС, выявлении коронарного атеросклероза, анатомических особенностей и аномалий развития. Вместе с тем, позволяет оценивать размеры стенок и полостей сердца, в том числе, в качестве определения показаний к хирургической коррекции НРС [136]. Однако, широкого применения этот метод среди категории пациентов с АГ не находит. Это обусловлено не только сопутствующей лучевой нагрузкой, дороговизной и необходимостью в ряде случаев применения нефротоксичных контрастных препаратов, но и ограниченностью возможностей в количественной оценке ММЛЖ [140].

4. В настоящее время МРТ технологии находят все большее применение у пациентов с АГ. Это обусловлено широкими возможностями МРТ, среди которых не только количественная оценка кардиальных структур, ММЛЖ, объема полостей, но и изучение функционального состояния миокарда, определения гемодинамических особенностей и выявление очагов фиброза [140]. И если в 90-х годах XX века МРТ имела ограничения в детальной визуализации коронарного

русла и определении миокардиальной жизнеспособности [156], то в настоящее время применение этого метода в достоверной визуализации коронарного атеросклероза, а также в определении показаний к реваскуляризации и одномоментном проведении нагрузочных тестов способствуют все более широкому его использованию у пациентов кардиологического профиля [58]. И результаты 2012 года, где специфичность, информативность и диагностическая значимость МР-методики составили не менее 90%, подтверждают это [245].

Среди больных с гипертонической болезнью в последнее время МР-томография находит широкое использование. Обусловлено это, прежде всего, высокой информативностью и точностью в изучении поражения органов-мишеней (миокарда, головного мозга и почек), выявления вторичных форм АГ [141, 168], сосудистых осложнений заболевания [53]. Результаты МРТ миокарда в группе пациентов с ГЛЖ, обусловленной стенозом аортального клапана, доказали информативность методики с отсроченным контрастированием [22]. Наряду с отсутствием значимого коронарного атеросклероза были выявлены очаги субэндокардиального накопления парамагнетика и их регресс после полной гемодинамической хирургической коррекции стеноза аортального клапана, что было сопряжено и с регрессом ГЛЖ. Вместе с тем, установлена взаимосвязь между толщиной МЖП и боковой стенки ЛЖ и вероятностью накопления парамагнетика субэндокардиально, а также показания к репротезированию клапана при прогрессировании зоны накопления парамагнетика после хирургической коррекции [22]. Высокая информативность применения методики МРТ сердца с отсроченным контрастированием у пациентов со стенозом аортального клапана в визуализации зон субэндокардиального повреждения была показана в исследовании 1999 года, где выраженность миокардиального повреждения коррелировала со степенью тяжести аортального стеноза [223].

При изучении ГЛЖ, высокая корреляция была получена в сравнении двух методик, 3D-ЭХОКГ и МРТ сердца [145]. Полученные данные являются еще одним доказательством преимущества и многогранности этих методик в изучении миокарда. В сравнении воспроизводимости двух методик в оценке ГЛЖ отмечена

меньшая вариабельность данных при проведении повторного исследования через несколько дней другим специалистом путем МРТ миокарда против ЭхоКГ (13,5% vs 21,5%) [124]. Лучшую воспроизводимость метод МРТ продемонстрировал и в сравнении с 2D – ЭхоКГ в оценке как здорового миокарда, так и при наличии ГЛЖ (2,8% и 4,8% vs 11,6% и 15,7%, $p < 0,001$) и дилатации полостей [66]. Результаты последнего исследования 2017 года подтвердили большую информативность МРТ в сравнении с ЭхоКГ в выявлении ГЛЖ, где при использовании МРТ сердца у 61% обследованных удалось диагностировать ГЛЖ, в то время как, при использовании ЭхоКГ документирована гипердиагностика у 15% больных, а ГЛЖ не была документирована у 14% обследованных [68].

Исходя из этого, МРТ миокарда в качестве основной методики для оценки регресса ГЛЖ на фоне терапии была использована в таких крупных исследованиях как LIFE [126], TELMAR [185], 4E-LVN [85], AVILE [142], ALLAY [82]. Использование контрастированной МРТ миокарда нашло свое широкое применение для определения жизнеспособности сердечной мышцы и определения показаний к реваскуляризации у больных с ИБС [237]. Более того, ее использование у гипертоников с клиникой ишемии и интактными эпикардальными коронарными артериями позволило документировать микроваскулярное поражение миокарда у 45% обследованных [33]. Применение в клинической практике стресс-МРТ миокарда с использованием аденозина позволило идентифицировать особенности миокардиального повреждения у гипертоников с микроваскулярной болезнью в сравнении с пациентами, страдающими документально подтвержденной ИБС со стенозами коронарных артерий. К ним отнесли диффузный характер гипоперфузии, циркулярность поражения и вовлечение в процесс не более 1/3 толщины миокарда [75]. Более того, при обследовании 35 человек с клиникой ИБС, документированной ГБ и СД метод стресс-МРТ миокарда превзошел традиционную однофотонно-эмиссионную томографию миокарда в визуализации очагов гипоперфузии, вызванных микроваскулярным поражением [67].

Применение МРТ сердца находит свое отражение и в результатах исследований, посвященных кардиопротективной эффективности РД. Опубликованные в 2014 году данные наблюдения группы немецких ученых свидетельствуют о независимом от динамики АД значимом регрессе ИММЛЖ ($46,3 \pm 13,6$ г/м² и $43,0 \pm 12,6$ г/м², $P < 0,001$) в сравнении с группой контроля ($41,9 \pm 10,8$ г/м² и $42,0 \pm 9,7$ г/м², $P = 0,653$) и увеличении ФВ у пациентов через 6 месяцев после РД (43% и 50%, $P < 0,001$) [81].

Таким образом, несмотря на доступность высокотехнологичных методов диагностики, категория больных с резистентной АГ в отношении степени освещения в литературе специфики кардиального поражения, остается в стороне и требует дальнейшего изучения с возможностью использования высокоинформативных методик, таких как МРТ сердца с отсроченным контрастированием.

2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика обследованных больных

Работа выполнена в ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии» (директор – академик РАН С.В. Попов) на базе отделения артериальных гипертензий (руководитель – д.м.н., профессор В.Ф. Мордовин).

Набор пациентов осуществлялся с марта 2010 года по декабрь 2013 года.

Критерии включения в исследование:

1. Мужчины и женщины в возрасте 18–70 лет с эссенциальной АГ.
2. АД 140/90 и выше на фоне приема 3-х и более препаратов, один из которых диуретик, либо достижение целевого уровня АД на фоне приема 4-х и более групп антигипертензивных препаратов.
3. Письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Симптоматический характер АГ.
2. Множественные почечные артерии, при условии, что диаметр одной или более артерий менее 3-х мм.
3. Нарушение функции почек 4–5 стадии.
4. Выраженный атеросклероз/кальцификация почечной артерии на протяжении большей части общего ствола почечной артерии.
5. Анафилактические реакции на рентген-контрастные препараты.
6. Высокий риск осложнений вмешательства, связанный с наличием тяжелой сопутствующей патологии или состояния.

В исследование было включено 84 пациента (42 мужчины, 42 женщины), среднего возраста $55 \pm 9,1$ лет, клиническая характеристика которых представлена в таблице 1. У всех включенных пациентов был документирован резистентный характер АГ, исключены вторичные формы и псевдорезистентность в

соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению резистентной АГ [105, 210]. Гипертоническая болезнь (ГБ) у обследованных была представлена II (n=39) и III стадиями (n=45), учитывая документированные факторы риска, поражения органов-мишеней и ассоциированные клинические состояния. Риск сердечно-сосудистой смертности у всех пациентов был очень высоким. Степень АГ среди всей группы обследованных распределялась следующим образом: 1 степень – 21,4%, 2 степень – 47,6%, 3 степень – 31%. Среднее количество принимаемых препаратов до проведения РД составляло $4,0 \pm 1,1$, среди которых – Иапф (66,7%), сартаны (34,5%), диуретики (97,6%), бета-блокаторы (66,7%), АКК (76,2%), препараты центрального действия (23,8%), альфа-адреноблокаторы (14,3%).

Среди факторов риска большую распространенность получили дислипидемия (83,3%), курение (38,1%), нарушение толерантности к углеводам (НТУ) (16,7%), ожирение (избыточная масса тела – 21,4%, I ст. – 44%, II ст. – 14,3%, III ст. – 14,3%), увеличение окружности талии (ОТ) (у мужчин $104,5 \pm 14,6$ см, у женщин $105,6 \pm 14,5$ см). СД 2 типа был документирован у 38,1% включенных в исследование пациентов.

ИБС была верифицирована у 18 пациентов, ХСН – у 19 пациентов, вместе с тем у 6 пациентов в анамнезе выявлен документированный острый инфаркт миокарда, а у 15 – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

Через 1 месяц для амбулаторного обследования («офисное» АД и СМАД) не явились 15 человек, среди которых 7 по причине иногороднего проживания и 8 по причинам отказа, связанным с семейными обстоятельствами.

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

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Абсолютное количество	% отношение
Всего больных	84	100
Мужчины/женщины	42/42	50/50
Возраст, годы	55,0±9,1	
Стаж ГБ, годы	16,9±9,7	
Гипертоническая болезнь:		
I стадия	0	
II стадия	39	46,4
III стадия	45	53,6
Степень АГ		
1 степень	18	21,4
2 степень	40	47,6
3 степень	25	31
Риск АГ:		
риск 1	0	0
риск 2	0	0
риск 3	0	0
риск 4	84	100
Количество постоянно принимаемых антигипертензивных препаратов:	4,0±1,1	
- Иапф	56	66,7
- Сартаны	29	34,5
- Диуретики	84	100
- Бета-блокаторы	56	66,7
- Антагонисты кальция	64	76,2
- Препараты центрального действия	20	23,8
- Альфа-адреноблокаторы	12	14,3
СД 2 типа	32	38,1
НТУ	14	16,7
Дислипидемия	70	83,3
Курение	32	38,1
ИМТ, кг/м ²	33,3±5,9	
ОТ у мужчин, см	104,5±14,6	
ОТ у женщин, см	105,6±14,5	

Показатель	Абсолютное количество	% отношение
Абдоминальное ожирение:		
Без ожирения	5 (23,3±1,2)	6,0
Избыточная масса тела;	18 (27,2±1,2)	21,4
- ожирение I степени;	37 (33,0±1,4)	44
- ожирение II степени;	12 (37,1±1,7)	14,3
- ожирение III степени	12 (44,0±1,9)	14,3
ИБС как ассоциированное заболевание	18	21,4
ХСН как ассоциированное заболевание	19	22,6
ОНМК в анамнезе	15	17,9
Острый инфаркт миокарда в анамнезе	6	7,1
Примечание. ГБ – гипертоническая болезнь; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; НТУ – нарушение толерантности к углеводам; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОИМ – острый инфаркт миокарда		

Таким образом, полный курс наблюдения (1 год) завершили 69 пациентов. Из 15 не обследованных через 12 месяцев после РД пациентов 2 умерли (1 из них от причин, не связанных с АГ, 2-й по причине ОНМК), 11 пациентов не вышли на контакт/отказались от дальнейшего наблюдения по тематике исследования. У пациентки Щ., 68 лет во время стационарного обследования через 12 месяцев после РД через 2 часа от приема утренней дозы антигипертензивных препаратов появилась очаговая неврологическая симптоматика в виде дизартрии и правостороннего гемипареза. После проведения МРТ головного мозга и осмотра невролога было документировано ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии (СМА), пациентка была переведена для дальнейшего лечения в неврологическое отделение Томской областной клинической больницы. Пациент Г., 63 года, через 7 месяцев после РД был госпитализирован в порядке скорой медицинской помощи в отделение неотложной кардиологии ФГБНУ «НИИ Кардиологии» с диагнозом острый передне-перегородочный инфаркт миокарда. Выписан был с улучшением. Для обследования через 12 месяцев после РД в отделение артериальных гипертензий (ОАГ) поступил в срок.

Проведение процедуры РД не стало непосредственной причиной осложнений ни в одном из случаев. Из 84 больных, подвергнутых РД, у 3 пациентов документировано развитие ложной аневризмы, что является неспецифическим осложнением, общим для всех эндоваскулярных вмешательств с использованием артериального доступа. У 1 пациента до произведения РЧ-воздействий зарегистрировано развитие диссекции стенки почечной артерии, что в послеоперационном периоде проявилось развитием подкапсулярной гематомы правой почки. Полное рассасывание гематомы без каких-либо нежелательных явлений на функцию почки произошло через 1 год после РД. И в 1 из случаев имела место аллергическая реакция на рентгеноконтрастный препарат, купированная введением преднизолона.

2.2 Дизайн исследования

Отбор пациентов для исследования осуществлялся как путем проведения консультативного приема, так и при анализе данных обследования пациентов, находящихся на плановой госпитализации в стационаре. Для подтверждения истинно резистентного характера АГ и исключения вторичных форм все пациенты подвергались полному клинико-инструментальному обследованию в условиях ОАГ «НИИ Кардиологии», включающему регистрацию «офисного» АД, СМАД, суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ), доплер-ультразвуковое исследование (доплер-УЗИ) почечных артерий и ЭхоКГ, МРТ сердца с контрастированием, определение концентрации меткатехоламинов в суточной моче. После определения соответствия критериям включения в исследование пациентам было предложено проведение РД, которая выполнялась только после подписания ими информированного согласия на участие в исследовании.

Дальнейшее наблюдение пациентов осуществлялось согласно составленному графику обследования. Через неделю после РД пациенты подвергались повторному проведению СМАД, доплер-УЗИ почечных артерий,

измерению «офисного» АД с целью определения как эффективности, так и безопасности примененного метода лечения.

Через месяц после РД всем пациентам в амбулаторных условиях было измерено «офисное» АД и проведен СМАД.

Повторное полное клинико-инструментальное обследование в условиях стационара исполнялось в 6-ти и 12-ти месячные сроки от РД и полностью дублировало исходный объем обследования. Коррекция терапии основного заболевания, в том числе, на амбулаторном этапе, строго отслеживалась и согласовывалась с врачом – исследователем ОАГ. Изменение антигипертензивной терапии допускалось исключительно в случае возникшей лекарственной непереносимости или клинических ситуаций, требующих коррекции доз препаратов.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Клинические методы

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

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

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

Опираясь на расчетные значения ИМТ и существующую классификацию, значения ИМТ, равные 30–34,9 кг/м², расценивались как ожирение I степени, 35–39,9 кг/м² – ожирение II степени, >39,9 кг/м² – ожирение III степени.

3. Регистрация «офисного» АД проводилась на плечевой артерии с использованием автоматического стационарного измерителя АД и пульса ТМ-

2654 со стандартной манжетой или по методу Короткова с использованием механического тонометра «Healthcare» (CS Medica, Китай по заказу ЗАО «Комплект-Сервис», Россия) с необходимым типом манжеты. Измерение АД осуществлялось после 10 минутного отдыха в положении сидя с интервалами 2–3 минуты между измерениями троекратно после приема утренней дозы антигипертензивных препаратов. Исходное измерение АД производилось поочередно на правой и левой руке. Измерение АД в дальнейшие сроки наблюдения осуществлялось на той руке, на которой в исходе были получены большие значения.

2.3.2 Инструментальные методы исследования

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

Перед началом исследования пациенты были инструктированы относительно правил поведения, уровня физической нагрузки, ведения дневника на период мониторирования. Прием антигипертензивных препаратов сохранялся в полном объеме на весь период проведения исследования. Во избежание ошибки измерения АД, производился контроль достоверности работы монитора и контроль полноты охвата манжетой плеча пациента, который должен составлять не менее 80% окружности конечности. В соответствии с этим была подобрана манжета среднего или увеличенного размера. Фиксация манжеты производилась на 1–2 см выше локтевого сгиба на выбранном для измерения плече. Период мониторирования составлял 24 часа с делением на активный (дневной) период, в течение которого измерения производились 1 раз в 15 минут, и пассивный (ночной) с измерениями раз в 30 минут согласно образу жизни пациента [218]. Корректировка на ночной период дополнительно производилась по окончании наблюдения, опираясь на дневниковые записи пациента.

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

- средние значения САД, ДАД, пульсового АД (ПАД) и ЧСС, как за весь период мониторингования, так и пересчитанный отдельно на дневной и ночной период;
- индекс времени (ИВ) или нагрузка давлением для 24-часового, дневного и ночного периода, определяемый как процент времени, в течение которого значения АД превышали пороговые. Для активного периода времени эти значения равны 140/90 мм рт. ст., а для пассивного (ночного) 120/80 мм рт. ст. [20]. Для здорового человека определена норма ИВ <15%, а значения ИВ >30% расцениваются, как несомненно высокие;
- вариабельность САД, ДАД, ПАД и пульса за соответствующий период измерений, определяется как стандартное отклонение от среднего значения. Превышение значений для САД в дневное и ночное время более 15 мм рт. ст., а для ДАД в дневное 14 мм рт. ст. и ночное 12 мм рт. ст. расценивается как высокая вариабельность [1].
- суточный индекс (СИ) – показатель, отражающий степень снижения ночного АД относительно дневного. Для здорового человека эта процентная норма снижения АД в ночное время для САД и ДАД взята за величину 10-20%. Вместе с тем, существуют и типы нарушения ночного снижения АД [1].

Таблица 2 – Типы нарушений суточного ритма

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

2. ЭхоКГ выполнялась на базе отделения функциональной диагностики (рук. отделения д.м.н., проф. Соколов А.А.) на аппарате EnVisor C HD фирмы

Philips (США) в М, В и доплер-режимах. Исследование проводилось в соответствии со стандартным протоколом с использованием парастернального и апикального доступов с измерением толщины стенок ЛЖ (задняя стенка ЛЖ (ЗСЛЖ), МЖП) и размеров полостей предсердий и желудочков с определением их конечных систолических и диастолических объемов (КСО, КДО), подсчетом ММЛЖ и ИММЛЖ, изучением показателей диастолической функции ЛЖ (пик. Е, пик. А, Е/А), клапанного аппарата, локальной и глобальной сократительной функции миокарда, выходных трактов желудочков.

Показатели массы и индекса массы миокарда левого желудочка являются расчетными и определялись с использованием следующих формул:

Формула, предложенная Devereux и Reichek в 1977 году:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 * [(\text{ЗСЛЖ} + \text{МЖП} + \text{КДР})^3 - (\text{КДР}^3)] - 13,6,$$

где

МЖП – толщина межжелудочковой перегородки;

ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка;

КДР – конечный диастолический размер;

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / S \text{ тела м}^2,$$

где

$S \text{ тела м}^2$ – площадь поверхности тела человека.

ГЛЖ документировалась при ЭхоКГ значениях ИММЛЖ у женщин $> 95 \text{ г/м}^2$, а у мужчин $> 115 \text{ г/м}^2$, что соответствует рекомендациям Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) от 2013 года [105].

3. Доплер УЗИ почечных артерий выполнялось также на базе отделения функциональной диагностики на всех стационарных этапах обследования и дополнительно через неделю после РД для исключения ранних послеоперационных осложнений. Для исследования использовался аппарат EnVisor С HD фирмы Philips (США). Акцент уделялся выявлению анатомических особенностей и патологических изменений для исключения вторичных причин АГ и противопоказаний для РД.

4. МРТ сердца с контрастированием.

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

– ММЛЖ по формуле R.B. Devereux и N. Reichek:

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

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

– общий объем включения контрастного препарата в миокард;

5. СМЭКГ.

СМЭКГ выполнялось на аппарате Card(x)plore (Meditech, Венгрия) с регистрацией ЭКГ-событий с 3 каналов на базе отделения АГ. Пациенты были проинформированы о правилах поведения за период мониторингования и использования прибора. Всем больным было рекомендовано ведение дневника, в котором фиксировались уровень физической активности, режим дня и симптоматика за период мониторингования. Согласно требованиям, на теле пациента производилось расположение 7 электродов. Программирование аппарата и анализ полученных данных осуществлялись при помощи программного обеспечения Cardiovision. Продолжительность мониторингования составляла 24 часа. В анализ полученных данных включалось выявление ишемических изменений и НРС, а также определение показателей вегетативного тонуса:

- MEAN – характеризует среднее значение RR интервалов;
- SDNN – стандартное отклонение всех анализируемых RR интервалов;
- SDNN-i – среднее значение стандартных отклонений за 5 минутные периоды;
- SDANN-i – стандартное отклонение усредненных за 5 минут значений интервалов RR;
- Rmssd – квадратный корень сумма разностей последовательных интервалов RR;
- PNN50 – величина, характеризующая эпизоды различия последовательных интервалов RR более, чем на 50 мс;

Используемые в интерпретации результатов показатели спектрального анализа позволили дополнительно изучить влияние отделов вегетативной нервной системы (ВНС) на функциональное состояние CCC. С этой целью в анализ были включены низкочастотный и высокочастотный компоненты спектра (LF и HF), отражающие влияние симпатического и парасимпатического отделов соответственно, а также их отношение LF/HF, используемое для определения уровня вагосимпатического баланса [12].

2.3.3 Лабораторные методы исследования

На базе клинико-диагностической лаборатории ФГБНУ «НИИ Кардиологии» (руководитель – к.м.н., с.н.с. Сулова Т.Е.) осуществлялось определение концентрации меткатехоламинов в суточной моче. Метод определения основан на принципе конкурентного иммуноферментного анализа с использованием тест-наборов ELISA (IBL, Гамбург) для количественного определения концентрации норметанефрина и метанефрина, являющихся метаболитами катехоламинов, в суточной моче. Накануне вечером пациент получает инструкции, касающиеся правил сбора и хранения образцов мочи, полученных на протяжении 24 часов. Пациент информируется о том, что минимум за 72 часа следует исключить из приема в пищу кофе, бананы, витамин В. За нормативные показатели приняты значения для норметанефрина в диапазоне 30–440 мкг/сутки, а для метанефрина – 20–345 мкг/сутки, идентифицированные при обследовании группы предположительно здоровых людей [73, 93, 100].

2.4 Методика проведения ренальной денервации

Процедура РД выполнялась на базе отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения ФГБНУ «НИИ Кардиологии» (зав. РХМДиЛ Баев А.Е.). После обработки кожных покровов осуществлялась местная инфильтрационная анестезия 0,5% раствором новокаина, после чего производилась пункция правой бедренной артерии (левой – при невозможности правого доступа) с последующим введением катетера в просвет артерии. Под рентгенологическим контролем осуществлялось доведение катетера до просвета почечных артерий с проведением их ангиографии для исключения аномалий развития и стенозов. Для проведения РД использовался катетер Symplicity 6 F (компания Medtronic, США) и генератор радиочастотной энергии. Методика РД заключалась в нанесении 4–8 точечных аблаций с продолжительностью

радиочастотного воздействия в каждой точке до 2 минут билатерально с шагом 5 мм с целевыми значениями температуры концевго электрода 50–60°C и мощностью энергии 8 Вт под рентгенологическим контролем. По окончании процедуры проводилась ангиография почечных артерий для исключения ранних послеоперационных осложнений и последующим наложением давящей повязки на место пункции бедренной артерии. На протяжении следующих суток пациент находился под обязательным наблюдением врача для контроля гемодинамических показателей, повязки, артериальной пульсации дистальнее места наложения давящей повязки.

2.5 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA ver. 10.0 for Windows. Для выявления типа распределения выборки среди всех полученных результатов использовался критерий Колмогорова – Смирнова. В зависимости от нормальности распределения данных в выборке в дальнейшем определялся метод статистического анализа. При правильном типе распределения использовались методы анализа для параметрических данных. Таким образом, анализ был выстроен в соответствии с этапами – описательная часть, сравнительный анализ и корреляционный. При сравнительном анализе двух несвязанных групп в случае правильного типа распределения использовался параметрический метод проверки статистических гипотез (t-критерий Стьюдента), в противном случае, при неправильном типе распределения, использовались непараметрические методы проверки, среди которых критерии Манна – Уитни, Колмогорова – Смирнова. В случаях сравнительного анализа двух зависимых групп по аналогичному принципу прибегали к использованию параметрического (t-критерия Стьюдента) и непараметрического метода с вычислением критерия Вилкоксона и критерия знаков.

Третий этап заключался в корреляционном анализе количественных признаков, где принципом выбора типа метода явился также вид распределения. К использованию параметрического корреляционного анализа Пирсона прибегали в случае нормального типа распределения выборки, в противном случае, в качестве метода анализа избирался непараметрический метод Спирмена. Различия величин оценивались как достоверные при $p < 0,05$. Данные в таблицах представлены в виде $M \pm sd$, где M – среднее арифметическое значение, sd – ошибка средней арифметической величины при описании анализа параметрических данных и в виде $Me [LQ;UQ]$, где Me – медиана, а LQ и UQ – нижний и верхний квартиль соответственно в случае описания анализа непараметрических данных [18].

3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Особенности показателей инструментальных методов исследования, оценивающих изменения уровней артериального давления, нарушения основных параметров суточного мониторирования артериального давления, структурные изменения миокарда и функциональную активность вегетативной нервной системы у больных артериальной гипертонией, резистентной к медикаментозной терапии

3.1.1 Изучение показателей суточного мониторирования артериального давления и «офисного» измерения артериального давления в группе пациентов с артериальной гипертонией, резистентной к медикаментозной терапии

В исходе наблюдения при обследовании пациентов, верификации резистентного характера АГ и определении показаний к РД всем пациентам (n=84) определены «офисные» значения АД и ЧСС. Исходя из полученных результатов, уровень АД в исходе наблюдения пациентов в целой группе соответствует АГ 2 степени. Из них 18 пациентов с 1 степенью АГ (21,4%) и средними значениями «офисного» САД $149,9 \pm 4,3$ мм рт. ст., 40 пациентов с 2 степенью АГ (47,6%) и САД $170,3 \pm 6,1$ мм рт. ст. и 25 пациентов с 3 степенью АГ (31,0%) и средним САД $202,9 \pm 15,2$ мм рт. ст. (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели «офисного» АД и ЧСС в исходе наблюдения, n=84

Показатель	M $\pm$ SD
Оф. САД, мм рт. ст.	175,3 $\pm$ 22,1
Оф. ДАД мм рт. ст.	100,4 $\pm$ 16,1
Оф. ЧСС, уд/мин.	71,1 $\pm$ 9,9
Примечание. Оф. САД – «офисное» систолическое АД; Оф. ДАД – «офисное» диастолическое АД; Оф. ЧСС – «офисная» ЧСС	

Вместе с тем, всем пациентам в исходе наблюдения ($n=84$) выполнено СМАД. Значения среднесуточного САД и ДАД для всех пациентов превышают целевые и разнятся от таковых при «офисных» измерениях. Вариабельность ДАД и ПАД для всех периодов измерений не превышала общепринятых нормативных показателей. Вместе с тем, вариабельность САД незначительно выше нормы и составила для суточного периода $16,9 \pm 4,4$ мм рт. ст., а для дневного – $16,7 \pm 4,5$ мм рт. ст.

Средние значения СИ соответствуют неправильному типу суточной кривой («non-dipper») для САД. В зависимости от величины СИ выделены следующие группы пациентов, соответствующие типам суточных кривых АД: «dipper» – 25,3%, «non-dipper» – 50,6%, «night-picker» – 21,7%, «over-dipper» – 2,4%. Таким образом, нарушенный суточный ритм АД зарегистрирован у 74,7% пациентов (рисунок 2).

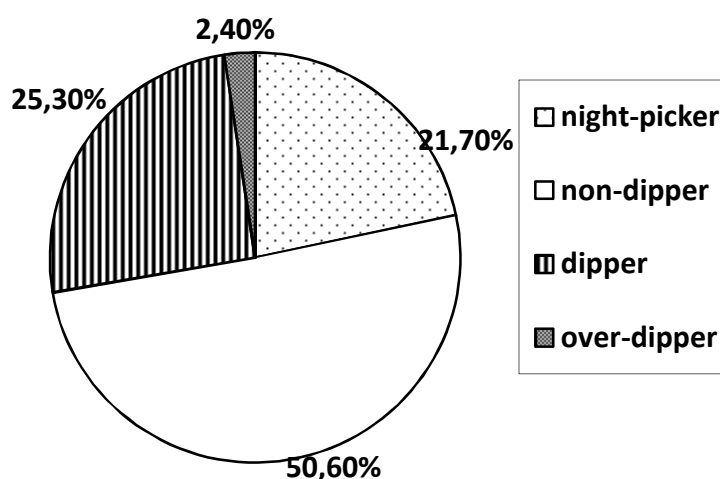


Рисунок 2 – Типы суточного ритма у пациентов с АГ, резистентной к медикаментозной терапии до проведения РД

Анализ значений индекса времени гипертензии (ВИ), характеризующего процент времени, в течение которого значения АД превышали пороговые для заданного периода измерений, показал значительное их превышение для всех периодов измерений, как для САД, так и для ДАД, что подтверждает стойкую гипертензию. У 100% обследованных до РД пациентов значения его были

значительно выше общепринятых нормативных и составили для САД за сутки $87,4 \pm 14,4\%$. Согласно представленным в таблице данным, высокие значения ВИ наблюдались как в дневной, так и в ночной период времени. А у 18% пациентов ВИ САД за суточный период составил 100% (таблица 4).

Таблица 4 – Показатели СМАД исходно в группе наблюдения, n=84

Показатели	M $\pm$ SD
САД сут., мм рт. ст.	160,9 $\pm$ 19,4
ДАД сут., мм рт. ст.	92,0 $\pm$ 16,1
ПАД сут., мм рт. ст.	69,3 $\pm$ 13,8
ЧСС сут., уд/мин	68,1 $\pm$ 10,2
SD САД., мм рт. ст.	17,4 $\pm$ 4,4
SD ДАД., мм рт. ст.	12,7 $\pm$ 3,1
SD ПАД., мм рт. ст.	11,5 $\pm$ 2,6
SD ЧСС., мм рт. ст.	8,6 $\pm$ 3,7
СИ САД, %	6,2 $\pm$ 7,5
СИ ДАД, %	11,3 $\pm$ 8,4
ВИ САД, %	87,4 $\pm$ 14,4
ВИ ДАД, %	58,2 $\pm$ 31,6
САД день, мм рт. ст.	164,3 $\pm$ 19,3
ДАД день, мм рт. ст.	95,4 $\pm$ 16,2
ПАД день, мм рт. ст.	68,8 $\pm$ 13,2
ЧСС день, уд/мин	70,9 $\pm$ 10,9
SD САД день, мм рт. ст.	16,9 $\pm$ 4,5
SD ДАД день, мм рт. ст.	11,9 $\pm$ 3,5
SD ПАД день, мм рт. ст.	12,0 $\pm$ 3,2
SD ЧСС день, мм рт. ст.	8,3 $\pm$ 4,0
ВИ САД день, %	84,0 $\pm$ 18,7
ВИ ДАД день, %	58,8 $\pm$ 32,7
САД ночь, мм рт. ст.	153,1 $\pm$ 19,4
ДАД ночь, мм рт. ст.	84,0 $\pm$ 15,6
ПАД ночь, мм рт. ст.	69,1 $\pm$ 14,7
ЧСС ночь, уд/мин	62,0 $\pm$ 9,5
SD САД ночь, мм рт. ст.	14,0 $\pm$ 3,8
SD ДАД ночь, мм рт. ст.	9,9 $\pm$ 3,0

Показатели	M $\pm$ SD
SD ПАД ночь, мм рт. ст.	8,9 $\pm$ 2,4
SD ЧСС ночь, мм рт. ст.	4,8 $\pm$ 2,2
ВИ САД ночь, %	94,0 $\pm$ 11,7
ВИ ДАД ночь, %	56,7 $\pm$ 36,2
Примечание. САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ПАД – пульсовое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений; SD САД – стандартное отклонение систолического АД; SD ДАД – стандартное отклонение диастолического АД; SD ПАД – стандартное отклонение пульсового АД; SD ЧСС – стандартное отклонение частоты сердечных сокращений; СИ САД – суточный индекс систолического АД; СИ ДАД – суточный индекс диастолического АД; ВИ САД – временной индекс систолического АД; ВИ ДАД – временной индекс диастолического АД	

3.1.2 Показатели эхокардиографии в группе пациентов с артериальной гипертонией, резистентной к медикаментозной терапии

Проведенный анализ показателей ЭхоКГ исследования в группе пациентов (n=84), резистентных к медикаментозной терапии, выявил признаки ГЛЖ, характеризующиеся утолщением МЖП до 14,5 $\pm$ 2,7 мм и ЗСЛЖ до 13,3 $\pm$ 2,2 мм, массой миокарда 277,0 $\pm$ 87,3 г, ИММЛЖ 133,2 $\pm$ 25,7 г/м², превышающей ЭхоКГ норму для данного показателя. Анализ показателей ИММЛЖ установил, что распространенность ГЛЖ в целой группе до РД составила 83,3%, у 32 мужчин (158,3 $\pm$ 36,1 г/м²) и 38 женщин (124,2 $\pm$ 24,6 г/м²), согласно нормативным показателям национальных рекомендаций по АГ. Выявленные изменения являются, безусловно, закономерными в условиях стойкого длительного повышения АД. Ни в одном из случаев не было зарегистрировано снижения глобальной сократительной функции сердца или значимой клапанной патологии.

В анализируемой группе пациентов среднестатистические показатели пиковых скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ, позднего трансмитрального потока, а также соотношение пиков скоростей трансмитрального потока соответствуют нарушению диастолической функции ЛЖ с преобладанием пациентов с 1 типом нарушений (таблица 5).

Таблица 5 – Показатели ЭхоКГ у пациентов с АГ, резистентной к медикаментозной терапии до проведения РД

Показатель	M±SD
ЛП, мм	42,1±4,7
КДР, мм	48,0±4,3
КСР, мм	30,4±3,6
ФВ, %	66,4±4,9
МЖП, мм	14,5±2,7
ЗСЛЖ, мм	13,3±2,2
Пик Е, см/с	63,6±22,8
Пик А, см/с	74,4±17,2
Е/А	0,88±0,41
ММЛЖ, г	277,0±87,3
ИММЛЖ, г/м ²	133,2±35,7
Примечание. ЛП – левое предсердие; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; ФВ – фракция выброса; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; пик Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; пик А – пиковая скорость позднего трансмитрального потока; Е/А – соотношение пиков скоростей трансмитрального потока; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка	

3.1.3 Изучение показателей суточного мониторинга электрокардиограммы в группе пациентов с артериальной гипертонией, резистентной к медикаментозной терапии

Анализ показателей variability ритма сердца и спектральной мощности не выявил какого-либо отклонения от нормативных показателей для возрастной группы 50–59 лет [12]. Значения изучаемых параметров соответствуют равновесному состоянию ВНС без преобладания ее отдельных звеньев (таблица 6).

Таблица 6 – Показатели вариабельности ритма сердца и спектральной мощности в общей группе пациентов (n=24)

Показатель	Me [LQ;UQ]
Mean ms	901,5 [798,5;1028,5]
SDNN ms	106 [96,5;137,5]
SDNN-I ms	44 [35,5;63]
SDANN-I ms	92,5 [84,5;130,5]
LF	55,5 [42,5;65]
HF	32,5 [29,5;46]
r-MSSD ms	23,5 [18;39,5]
pNN50 ms	3,5 [2;9,5]
LF/HF	1,6 [0,9;2,05]
Примечание. MEAN – среднее значение RR интервалов; SDNN – стандартное отклонение всех анализируемых RR интервалов; SDNN-i – среднее значение стандартных отклонений за 5 минутные периоды; SDANN-i – стандартное отклонение усредненных за 5 минут значений интервалов RR; rMSSD – квадратный корень сумма разностей последовательных интервалов RR; PNN50 – величина, характеризующая эпизоды различия последовательных интервалов RR более чем на 50 мс; LF – низкочастотный компонент спектра; HF – высокочастотный компонент спектра; LF/HF – частотное отношение	

3.1.4 Изучение меткатехоламинов в суточной моче в группе пациентов с артериальной гипертонией, резистентной к медикаментозной терапии

Для изучения состояния СНС у пациентов с резистентной формой АГ образцы суточной мочи подвергались определению в них концентрации меткатехоламинов с фиксацией объема суточной мочи. По результатам проведенного исследования выявлено, что в группе больных с резистентной АГ в исходе лечения не обнаружено каких-либо отклонений от заданных лабораторией нормативных показателей для метанефрина и норметанефрина (таблица 7).

Таблица 7 – Меткатехоламины и объем суточной мочи у пациентов с АГ, резистентной к медикаментозной терапии, до проведения РД (n=60)

Показатель	Me [LQ;UQ]
Метанефрины, мкг/сут	123,5 [80;176]
Норметанефрины, мкг/сут	224 [140,4; 340,8]
Объем суточной мочи, мл	1500 [130; 1800]

3.1.5 Показатели магнитно-резонансного исследования сердца с контрастированием в группе пациентов с артериальной гипертонией, резистентной к медикаментозной терапии

Из 84 пациентов у 35 (16 мужчин, 19 женщин) было выполнено МРТ исследование сердца с контрастированием. Средний возраст обследованных составил $55,7 \pm 8,5$ лет, стаж АГ $20,8 \pm 11,0$ лет, ИМТ $33,5 \pm 5,3$ кг/м². Исходные «офисные» значения АД в группе пациентов составили $173,8 \pm 23,5$ мм рт. ст. для САД, $99,1 \pm 18,4$ мм рт. ст. для ДАД, пульс $71,8 \pm 11,1$ уд. в мин. Среди 35 пациентов с резистентной АГ отсутствовала клиника ИБС, ни у одного не было выявлено гемодинамически значимого атеросклероза коронарных артерий, что было документировано путем коронароангиографии (КАГ) или мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий (МСКТ). Анализ нативных изображений показал, что расчетная ММЛЖ, полученная по данным МР исследования, меньше таковой при ЭхоКГ ($254,5 \pm 89,9$ г и $277,0 \pm 87,3$ г, $p=0,06$). Накопление парамагнетика было отмечено у 100% обследованных в исходе наблюдения. При этом накопление охватывало не более 1/3 толщины миокарда ЛЖ при отсутствии анамнестических указаний на перенесенный инфаркт или воспалительные изменения, которые могли быть причиной повреждения сердечной мышцы, а потому расценено как субклиническое (таблица 8).

Таблица 8 – Показатели МРТ сердца с контрастированием у пациентов с АГ, резистентной к медикаментозной терапии

Показатель	Me [LQ;UQ]
Объем включения парамагнетика, см ³	2,1 [1,3; 3,2]
ММЛЖ, г	224,8 [177,2; 30]
Примечание. ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка	

**3.2 Изучение влияния ренальной денервации
на показатели инструментальных методов исследования,
оценивающих изменения уровней артериального давления,
нарушения основных параметров суточного мониторирования
артериального давления, структурные изменения миокарда
и функциональную активность вегетативной нервной системы у больных
артериальной гипертонией, резистентной к медикаментозной терапии**

**3.2.1 Изучение влияния ренальной денервации
на показатели «офисного» артериального давления
и показатели суточного мониторирования артериального давления**

На запланированных этапах наблюдения пациентов, подвергнутых РД, отмечено стойкое снижение значений САД И ДАД относительно исхода без значимых колебаний в динамике наблюдения. При этом значения САД по всей группе после РД снизились до значений, соответствующих 1 степени АГ и сохранялись на протяжении 1 года наблюдения, в то время как значения ДАД соответствовали целевым уровням (таблица 9).

Средняя динамика значений относительно исхода к неделе наблюдения составила $31,2 \pm 24,7 / 15,6 \pm 16,8$ мм рт. ст., месяцу наблюдения $22,3 \pm 25,9 / 12,3 \pm 15,8$ мм рт. ст., 6 месяцам $27,5 \pm 25,4 / 14,2 \pm 14,9$ мм рт. ст. и к году наблюдения $31,6 \pm 25,8 / 15,5 \pm 16,8$ мм рт. ст. (рисунок 3).

Таблица 9 – Показатели «офисного» измерения АД и пульса после РД

Показатель	1 неделя (n=79)	1 месяц (n=61)	6 месяцев (n=77)	12 месяцев (n=69)
Оф. САД, мм рт. ст.	145,4±16,0 P<0,001	152,4±18,8 P<0,001	147,8±19,7 P<0,001	144,0±17,8 P<0,001
Оф. ДАД, мм рт. ст.	85,3±13,4 P<0,001	87,7±15,5 P<0,001	85,9±15,2 P<0,001	84,9±13,1 P<0,001
Оф. ЧСС, уд/мин.	69,3±9,8 P=0,105	72,2±8,9 P=0,325	66,9±9,9 P=0,005	68,3±10,1 P=0,176
Примечание. Оф. САД – «офисное» систолическое АД; оф. ДАД – «офисное» диастолическое АД; оф. ЧСС – «офисная» ЧСС				

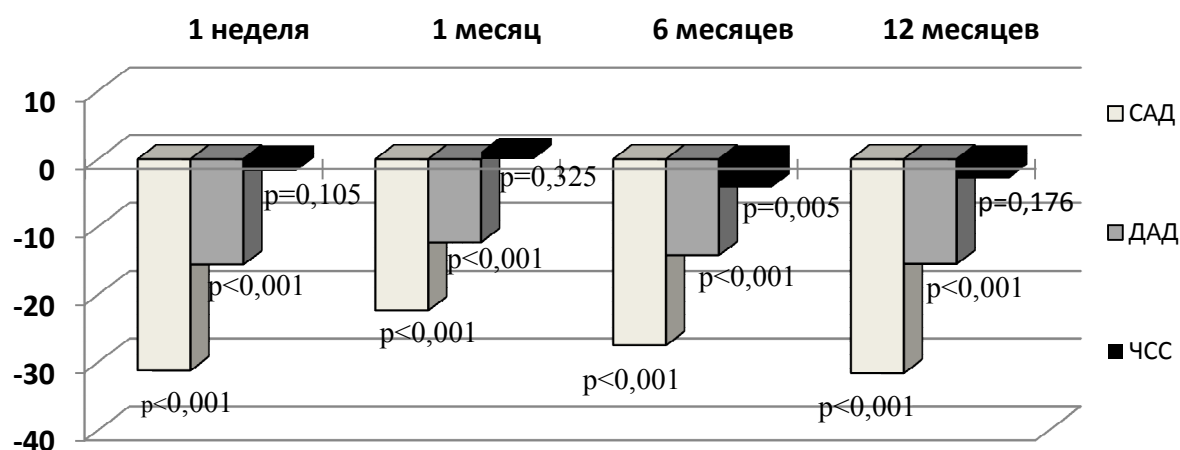


Рисунок 3 – Динамика «офисного» САД, ДАД и ЧСС за период наблюдения

В целом, по всей группе пациентов в зависимости от исходных цифр «офисного» САД было следующее распределение: у 18 (21,4%) пациентов – АГ 1 степени (149,9±4,3 мм рт. ст.), у 40 (47,6%) пациентов – АГ 2 степени (170,3±6,1 мм рт. ст.) и у 25 (31%) пациентов АГ 3 степени (202,9±15,2 мм рт. ст.).

К 6 месяцам после РД уже у 29 (37,7%) пациентов удалось достичь целевого АД (129,5±6,3 мм рт. ст.), у 32 (41,6%) пациентов – АГ 1 степени (149,9±6,6 мм рт. ст.), у 11 (14,3%) пациентов – АГ 2 степени (169,1±5,6 мм рт. ст.) и у 5 (6,5%) пациентов сохранялась АГ 3 степени (193,7±17,2 мм рт. ст.).

К 12 месяцам наблюдения нормализованное САД регистрировалось уже у 30 (43,4%) пациентов (128,8±6,5 мм рт. ст.), АГ 1 степени (147,9±6,0 мм рт. ст.)

у 28 (40,6%) пациентов, у 8 (11,6%) пациентов - АГ 2 степени ($170,7 \pm 6,3$ мм рт. ст.), и только у 3 (4,3%) пациентов сохранялась АГ 3 степени ($188,4 \pm 5,9$ мм рт. ст.), что свидетельствует не только о прогрессивном снижении давления в течение года после РД, но и о значимом достижении целевых значений у 43,4% пациентов (рисунок 4).

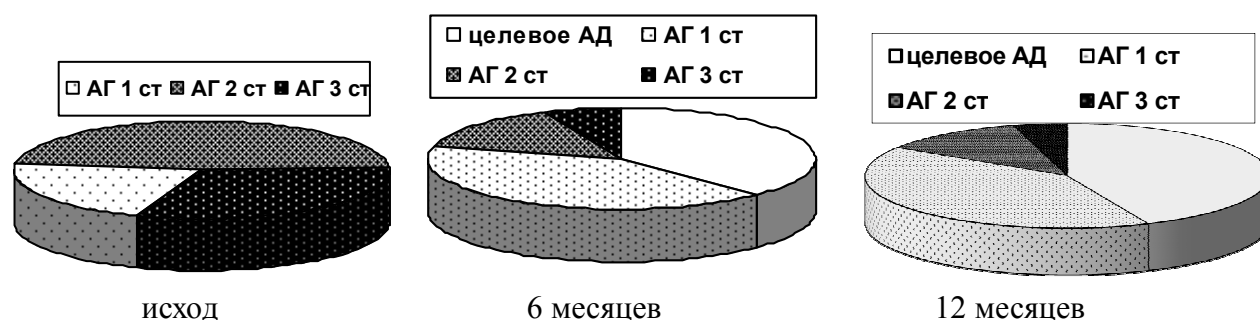


Рисунок 4 – Динамика распределения тяжести АГ под влиянием РД

Выполненное на заданных сроках наблюдения СМАД также отразило стойкое снижение АД у пациентов с АГ, резистентной к медикаментозной терапии, подвергнутых РД (таблица 10). Так, при значительно более низких значениях суточного САД и ДАД по данным СМАД в исходе наблюдения пациентов относительно «офисных» измерений (для САД $160,9 \pm 19,4$ мм рт. ст. и $175,3 \pm 22,2$ мм рт. ст., $p < 0,001$; для ДАД $91,9 \pm 16,1$ мм рт. ст. и $100,4 \pm 16,2$ мм рт. ст., и $p < 0,001$), значения суточных САД и ДАД через 6 и 12 месяцев наблюдения пациентов оказались практически равными «офисным» (через 6 месяцев САД $148,0 \pm 17,8$ мм рт. ст. и $147,9 \pm 19,8$ мм рт. ст., $p = 0,939$; ДАД $84,8 \pm 14,9$ мм рт. ст. и $86,1 \pm 15,2$ мм рт. ст., $p = 0,305$; через 12 месяцев САД $145,4 \pm 15,7$ мм рт. ст. и $143,6 \pm 18,4$ мм рт. ст., $p = 0,387$; ДАД $82,8 \pm 12,3$ мм рт. ст. и $84,9 \pm 13,1$ мм рт. ст., $p = 0,115$). САД, ДАД и ПАД снизилось статистически значимо по результатам измерения во все периоды СМАД на всех запланированных этапах наблюдения относительно исходных значений, за исключением ДАД в ночной период через месяц после РД, где уровень достоверности оказался близким к значимому. При этом, средняя динамика суточных значений АД относительно исхода нарастала от первого к 12-му месяцу наблюдений, составив к неделе наблюдения $11,9 \pm 16,9 / 5,6 \pm 11,8$ мм рт. ст., месяцу наблюдения $7,5 \pm 20,3 / 3,7 \pm 10,7$ мм рт. ст.,

6 месяцам $13,3 \pm 17,4 / 7,6 \pm 9,9$ мм рт. ст. и к году наблюдения $14,3 \pm 19,1 / 9,1 \pm 15,9$ мм рт. ст. Динамика АД, пересчитанная отдельно на дневные и ночные периоды измерений, была аналогичной, с нарастанием антигипертензивного эффекта к окончанию наблюдения, и составила в дневной период к неделе наблюдения $12,6 \pm 19,0 / 6,1 \pm 14,0$ мм рт. ст., месяцу наблюдения $7,4 \pm 19,3 / 3,6 \pm 10,2$ мм рт. ст., 6 месяцам $13,7 \pm 18,5 / 7,6 \pm 9,9$ мм рт. ст. и к году наблюдения $16,1 \pm 27,9 / 9,5 \pm 17,1$ мм рт. ст., и в ночной период к неделе наблюдения $12,3 \pm 18,7 / 7,2 \pm 17,4$ мм рт. ст., месяцу наблюдения $3,9 \pm 29,1 / 1,0 \pm 15,7$ мм рт. ст., 6 месяцам $9,3 \pm 27,5 / 4,7 \pm 15,9$ мм рт. ст. и к году наблюдения $15,9 \pm 27,3 / 9,1 \pm 15,9$ мм рт. ст. (рисунок 5).

Таблица 10 – Динамика показателей СМАД на этапах обследования пациентов после РД.

Показатели/период	1 нед. (n=74)	1 мес. (n=68)	6 мес. (n=76)	12 мес. (n=67)
САД сут., мм рт. ст.	$148,7 \pm 15,3$ P<0,001	$153,1 \pm 19,5$ P=0,003	$148,2 \pm 17,7$ P<0,001	$145,7 \pm 15,6$ P<0,001
ДАД сут., мм рт. ст.	$86,1 \pm 12,1$ P<0,001	$87,8 \pm 16,5$ P=0,005	$84,8 \pm 14,9$ P<0,001	$83,0 \pm 12,3$ P<0,001
ПАД сут., мм рт. ст.	$62,4 \pm 14,0$ P<0,001	$65,1 \pm 12,9$ P=0,007	$63,4 \pm 13,6$ P<0,001	$62,9 \pm 14,0$ P<0,001
ЧСС сут., уд/мин	$69,5 \pm 10,3$ P=0,518	$70,8 \pm 9,9$ P=0,018	$66,3 \pm 10,0$ P=0,028	$64,8 \pm 8,9$ P=0,003
SD САД., мм рт. ст.	$15,7 \pm 3,5$ P=0,005	$18,0 \pm 4,0$ P=0,238	$16,5 \pm 3,8$ P=0,283	$16,0 \pm 4,0$ P=0,038
SD ДАД., мм рт. ст.	$11,9 \pm 3,0$ P=0,082	$13,2 \pm 3,3$ P=0,187	$12,1 \pm 3,0$ P=0,356	$11,5 \pm 2,9$ P=0,008
SD ПАД., мм рт. ст.	$10,3 \pm 2,3$ P<0,001	$11,9 \pm 3,5$ P=0,394	$10,8 \pm 2,4$ P=0,027	$10,6 \pm 2,9$ P=0,006
SD ЧСС., мм рт. ст.	$8,3 \pm 3,3$ P=0,335	$10,4 \pm 5,0$ P=0,026	$7,6 \pm 3,4$ P=0,092	$7,4 \pm 2,8$ P=0,011
СИ САД, %	$6,4 \pm 7,7$ P=0,827	$5,8 \pm 8,4$ P=0,908	$5,2 \pm 7,6$ P=0,680	$6,4 \pm 7,6$ P=0,774
СИ ДАД, %	$10,4 \pm 9,0$ P=0,756	$10,1 \pm 8,9$ P=0,518	$10,1 \pm 7,6$ P=0,643	$11,9 \pm 7,8$ P=0,571

Показатели/период	1 нед. (n=74)	1 мес. (n=68)	6 мес. (n=76)	12 мес. (n=67)
ВИ САД, %	74,1±25,5 P<0,001	76,1±24,7 P<0,001	71,1±24,6 P<0,001	69,5±26,2 P<0,001
ВИ ДАД, %	45,2±31,1 P<0,001	47,9±32,2 P=0,001	45,5±30,8 P<0,001	41,1±32,2 P<0,001
САД дневное, мм рт. ст.	151,5±15,8 P<0,001	156,4±20,6 P=0,002	150,8±17,9 P<0,001	149,4±16,1 P<0,001
ДАД дневное, мм рт. ст.	89,1±13,0 P<0,001	91,2±17,7 P=0,005	87,9±15,2 P<0,001	86,6±12,9 P<0,001
ПАД дневное, мм рт. ст.	62,6±14,2 P<0,001	65,1±12,8 P=0,018	62,9±13,4 P<0,001	62,7±14,1 P<0,001
ЧСС дневное, уд/мин	72,5±10,9 P=0,520	74,1±10,3 P=0,013	68,7±10,5 P=0,028	66,9±9,5 P<0,001
SD САД дневное, мм рт. ст.	14,8±3,4 P<0,001	17,3±4,3 P=0,464	16,0±4,0 P=0,211	15,1±3,8 P=0,007
SD ДАД дневное, мм рт. ст.	11,0±2,8 P=0,029	12,5±3,4 P=0,247	11,6±3,3 P=0,923	10,5±2,7 P=0,006
SD ПАД дневное, мм рт. ст.	10,4±2,5 P<0,001	12,4±4,0 P=0,655	11,1±2,6 P=0,012	10,7±3,2 P=0,001
SD ЧСС дневное, мм рт. ст.	7,7±3,3 P=0,187	10,1±5,9 P=0,060	7,3±3,3 P=0,119	7,1±2,7 P=0,017
ВИ САД дневное, %	68,8±29,4 P<0,001	72,0±28,3 P=0,001	64,8±27,9 P<0,001	62,8±31,0 P<0,001
ВИ ДАД дневное, %	44,9±33,9 P=0,001	47,4±34,5 P<0,001	43,4±32,1 P<0,001	40,4±33,9 P<0,001
САД ночное, мм рт. ст.	141,9±17,3 P<0,001	146,6±21,0 P=0,021	142,4±19,6 P<0,001	139,5±17,9 P<0,001
ДАД ночное, мм рт. ст.	79,9±12,0 P<0,001	81,4±16,3 P=0,089	78,7±15,4 P<0,001	76,3±12,8 P<0,001
ПАД ночное, мм рт. ст.	62,3±14,5 P<0,001	65,2±14,3 P=0,025	63,8±14,8 P<0,001	63,2±15,3 P<0,001
ЧСС ночное, уд/мин	63,9±10,0 P=0,254	64,3±10,4 P=0,075	61,7±10,0 P=0,466	60,3±9,2 P=0,088
SD САД ночное, мм рт. ст.	13,4±4,1 P=0,141	14,6±3,9 P=0,368	13,5±3,6 P=0,190	13,4±3,7 P=0,177

Показатели/период	1 нед. (n=74)	1 мес. (n=68)	6 мес. (n=76)	12 мес. (n=67)
SD ДАД ночное, мм рт. ст.	9,8±3,2 P=0,766	10,9±3,4 P=0,121	9,7±2,9 P=0,644	9,4±2,8 P=0,172
SD ПАД ночное, мм рт. ст.	9,2±8,9 P=0,609	9,2±2,4 P=0,867	9,8±2,6 P=0,047	8,6±2,8 P=0,427
SD ЧСС ночное, мм рт. ст.	5,2±2,8 P=0,568	5,7±2,2 P=0,014	4,7±2,7 P=0,706	4,4±1,8 P=0,222
ВИ САД ночное, %	85,1±24,5 P<0,001	85,2±22,6 P=0,012	80,8±25,2 P<0,001	79,3±25,8 P<0,001
ВИ ДАД ночное, %	45,5±32,8 P=0,002	49,9±35,1 P=0,124	48,0±32,9 P=0,014	40,9±35,1 P=0,004

Примечание. САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ПАД – пульсовое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений; SD САД – стандартное отклонение систолического АД; SD ДАД – стандартное отклонение диастолического АД; SD ПАД – стандартное отклонение пульсового АД; SD ЧСС – стандартное отклонение частоты сердечных сокращений; СИ САД – суточный индекс систолического АД; СИ ДАД – суточный индекс диастолического АД; ВИ САД – временной индекс систолического АД; ВИ ДАД – временной индекс диастолического АД

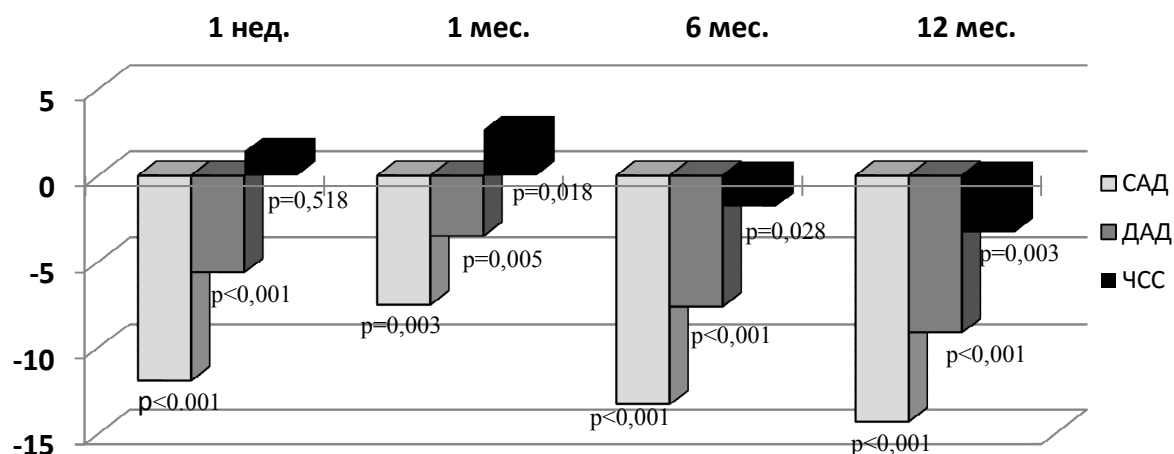


Рисунок 5 – Динамика суточных значений САД, ДАД и пульса

Вариабельность САД, ДАД, ПАД и ЧСС изменялась разнонаправленно в разные этапы обследования. Наибольшее снижение вариабельности показателей наблюдалось через неделю после РД и было статистически значимым в 24-часовой и дневной периоды измерений относительно исхода для САД (сутки

15,7±3,5 мм рт. ст., $p=0,005$; день 14,8±3,4 мм рт. ст., $p<0,001$), ДАД (близко к достоверному значению за сутки 11,9±3,0 мм рт. ст., $p=0,082$; день 10,3±2,3 мм рт. ст., $p<0,001$) и ПАД (сутки 11,0±2,8 мм рт. ст., $p=0,029$; день 10,4±2,5 мм рт. ст., $p<0,001$). Через 1 месяц показатели вариабельности превышали таковые в исходе наблюдения, статистически недостоверно, стабилизировавшись и снизившись к завершающим этапам наблюдения. Так, снижение вариабельности ПАД оказалось достоверным для суточных его значений через 6 и 12 месяцев соответственно (10,8±2,4 мм рт. ст., $p=0,027$; 10,6±2,9 мм рт. ст., $p=0,006$) и за дневной период СМАД в те же сроки (11,1±2,6 мм рт. ст., $p=0,012$; 10,7±3,2 мм рт. ст., $p=0,001$). Повышение вариабельности ПАД в ночной период через 6 месяцев после РД не наблюдалось в завершающем этапе обследования и выявлено однократно (9,8±2,6 мм рт. ст., $p=0,047$). Аналогичная тенденция отмечена по результатам анализа показателей вариабельности ЧСС с выявлением значимого снижения к окончанию срока наблюдения соответственно для суточного и дневного периода СМАД (7,4±2,8 уд. в мин., $p=0,011$; 7,1±2,7 уд. в мин., $p=0,017$), несмотря на его повышение за все периоды через месяц после РД (сутки 15,7±3,5 мм рт. ст., $p=0,005$; день 14,8±3,4 мм рт. ст., $p<0,001$; ночь 15,7±3,5 мм рт. ст., $p=0,005$).

При анализе целой группы по показателю вариабельности суточного САД отмечено прогрессивное уменьшение количества пациентов с высокими ее значениями с 54 человек (64,2%) в исходе наблюдения до 38 человек (51,4%) к 1 неделе, 1 месяцу – до 52 человек (76,5%), 6 месяцам – 47 человек (61,8%) и к году наблюдения до 32 человек (47,8%).

Средние значения СИ не претерпели значимых изменений и остались в соответствии с неправильным типом суточной кривой для САД («non-dipper») и сохраненным суточным ритмом для ДАД («dipper»). Вместе с тем, несколько изменилось распределение пациентов по группам, соответствующих типам суточных кривых АД. Так, к 6 месяцам наблюдения зарегистрировано 79,2% пациентов с нарушенным суточным ритмом АД («dipper» – 20,8%, «non-dipper» – 57,1%, «night-picker» – 19,5%, «over-dipper» – 2,6%), а к 12 месяцам – 73,5 («dipper» – 26,5%, «non-dipper» – 54,4%, «night-picker» – 16,2%, «over-dipper» –

2,9%) с уменьшением относительно исходных показателей пациентов с таким аномальным типом кривой, как «night-picker» (рисунок 6).

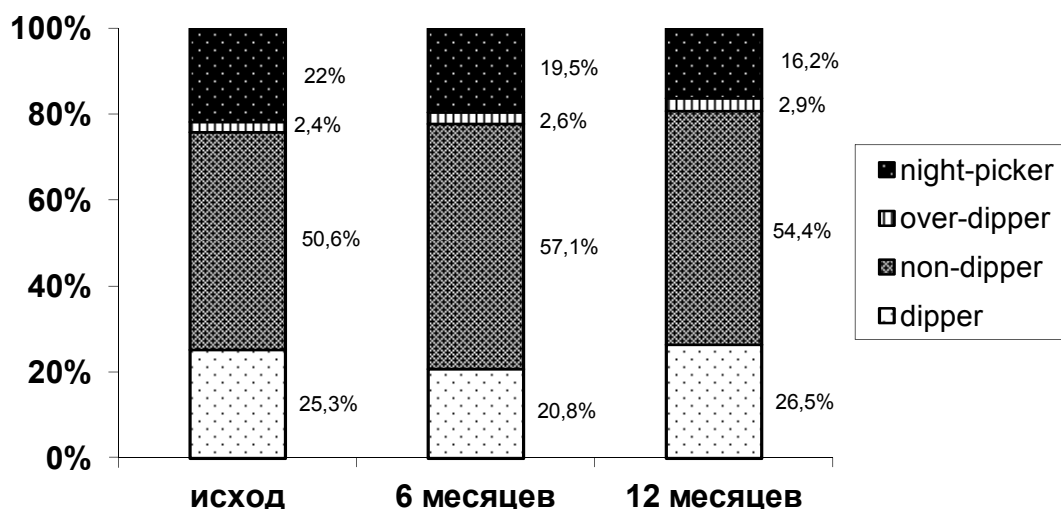


Рисунок 6 – Распределение пациентов по типам нарушения суточного ритма АД в динамике

Значения ВИ гипертензии после РД снизились существенно относительно исхода и статистически значимо во все периоды наблюдения, хотя и оставались значительно выше допустимых значений, как для САД, так и для ДАД даже к окончанию наблюдения (ВИ САД $69,5 \pm 26,2\%$, $p < 0,001$, ВИ ДАД и $41,4 \pm 32,2\%$, $p < 0,001$).

После РД отмечено снижение количества принимаемых антигипертензивных препаратов, однако, статистически незначимое. Так, при исходных показателях $4,0 \pm 1,1$, через 6 месяцев их количество составило $3,96 \pm 1,0$, а через 12 месяцев $3,92 \pm 0,95$.

3.2.2 Изучение влияния ренальной денервации на показатели эхокардиографии в динамике наблюдения пациентов

На стационарных этапах наблюдения пациентов, в 6-ти и 12-ти месячные периоды после РД пациентам повторно была выполнена ЭхоКГ с целью изучения влияния выполненного лечения на структурные изменения миокарда. При анализе показателей ЭхоКГ в общей группе не удалось отследить значимой динамики ни по одному из изучаемых параметров (таблица 11).

Таблица 11 – Динамика показателей ЭхоКГ на этапах наблюдения пациентов после РД

Показатель	6 месяцев n=76 (M±SD)	12 месяцев n=68 (M±SD)
ЛП, мм	42,3±5,7, P=0,635	43,1±4,7, P=0,007
КДР, мм	47,4±3,9, P=0,265	47,4±4,7, P=0,263
КСР, мм	30,3±3,2, P=0,780	29,9±3,4, P=0,198
ФВ, %	66,9±5,9, P=0,393	67,4±6,0, P=0,191
МЖП, мм	14,3±2,4, P=0,301	14,1±2,0, P=0,167
ЗСЛЖ, мм	13,1±2,1, P=0,522	13,2±2,0, P=0,770
Пик Е, см/с	67,2±21,4, P=0,181	64,4±17,2, P=0,948
Пик А, см/с	75,4±19,0, P=0,312	77,7±20,4, P=0,301
Е/А	0,91±0,36, P=0,387	0,85±0,26, P=0,697
ММЛЖ, г	266,9±75,1, P=0,387	262,3±65,6, P=0,091
ИММЛЖ, г/м ²	130,2±34,5, P=0,679	128,4±28,4, P=0,209
Примечание. ЛП – левое предсердие; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; ФВ – фракция выброса; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; пик Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; пик А – пиковая скорость позднего трансмитрального потока; Е/А – соотношение пиков скоростей трансмитрального потока; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка		

Регресс ГЛЖ имелся, как по показателю ММЛЖ (265,1±77,4 г, P=0,357; 256,6±67,9 г, P=0,092) так и по ИММЛЖ (129,2±35,0 г/м², P=0,381; 125,9±30,0

г/м², $P=0,090$), однако, статистической значимости ни в один из периодов обследования не достиг при сравнении с исходными значениями $273,8 \pm 86,9$ г и $132,8 \pm 38,0$ г/м². Вместе с тем, через 6 месяцев после РД снижение ММЛЖ выявлено у 33 пациентов (43,4%), а к году наблюдения уже у 37 пациентов относительно исхода (54,4%). Следует отметить, что исходно, несмотря на резистентный характер АГ, у 15,5% пациентов ИММЛЖ оставался в пределах нормальных значений. Исходя из этого, становится объяснимым отсутствие регресса ГЛЖ в общей группе наблюдаемых пациентов. Показатели диастолической функции ЛЖ не претерпели значимых изменений в динамике наблюдения, тем не менее, через 6 месяцев улучшение диастолической функции отмечено у 20,3% больных, а через год у 35,8%.

При проведении анализа отдельно в группе пациентов с наличием ГЛЖ ($n=71$) регресс ММЛЖ не вызывает сомнений. Статистически значимое снижение отмечено к году наблюдения по таким показателям, как толщина МЖП ($14,6 \pm 2,7$ мм и $14,2 \pm 2,1$ мм, $p=0,047$), ИММЛЖ ($138,2 \pm 34,7$ г/м² и $130,6 \pm 29,4$ г/м², $p=0,020$) и ММЛЖ ($284,9 \pm 90,0$ г и $265,3 \pm 67,2$ г, $p=0,015$). Вместе с тем, через 12 месяцев после РД увеличивается ФВ с различиями, близкими к значимым ($66,2 \pm 4,9\%$ и $67,6 \pm 6,0\%$, $p=0,063$), снижается КСР ($30,7 \pm 3,6$ мм и $29,7 \pm 3,5$ мм, $p=0,054$). Дополнительно для изучения выраженности поражения миокарда на разных этапах обследования и обратного развития процессов ремоделирования была посчитана динамика (Δ -дельта) для таких показателей, как толщина МЖП, ЗСЛЖ, ММЛЖ и ИММЛЖ, которая была определена как разница между исходным значением и значением показателя в изучаемый период. Таким образом, у 71 пациента с исходной ГЛЖ Δ МЖП к году наблюдения увеличивалась статистически значимо при сравнения с результатами через 6 месяцев ($0,14 \pm 1,39$ мм и $0,54 \pm 1,78$ мм, $p=0,028$), близко к достоверному значению по Δ ММЛЖ ($4,4 \pm 46,1$ г и $16,9 \pm 59,3$ г, $p=0,059$) и Δ ИММЛЖ ($1,2 \pm 22,6$ г/м² и $7,1 \pm 28,3$ г/м², $p=0,057$). Графическое представление результатов ЭхоКГ на этапах наблюдения в зависимости от наличия в исходе ГЛЖ отражено в рисунках 7–10.

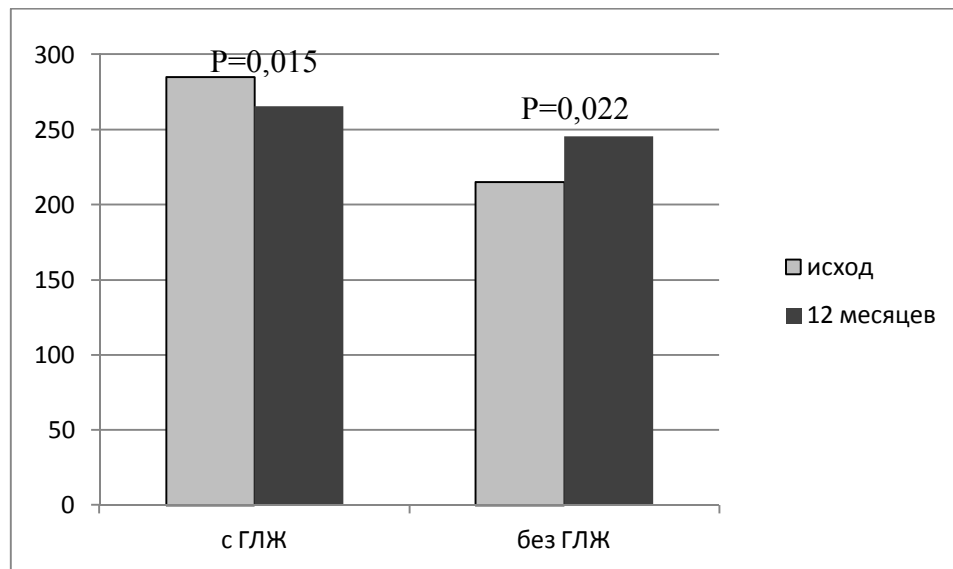


Рисунок 7 – Динамика ММЛЖ в группе с исходной ГЛЖ и без ГЛЖ

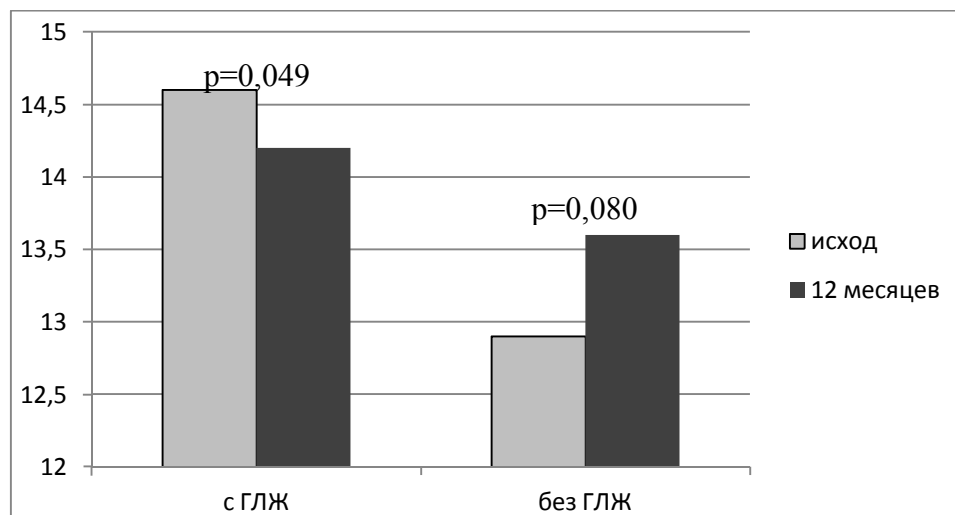


Рисунок 8 – Динамика МЖП в группе с исходной ГЛЖ и без ГЛЖ

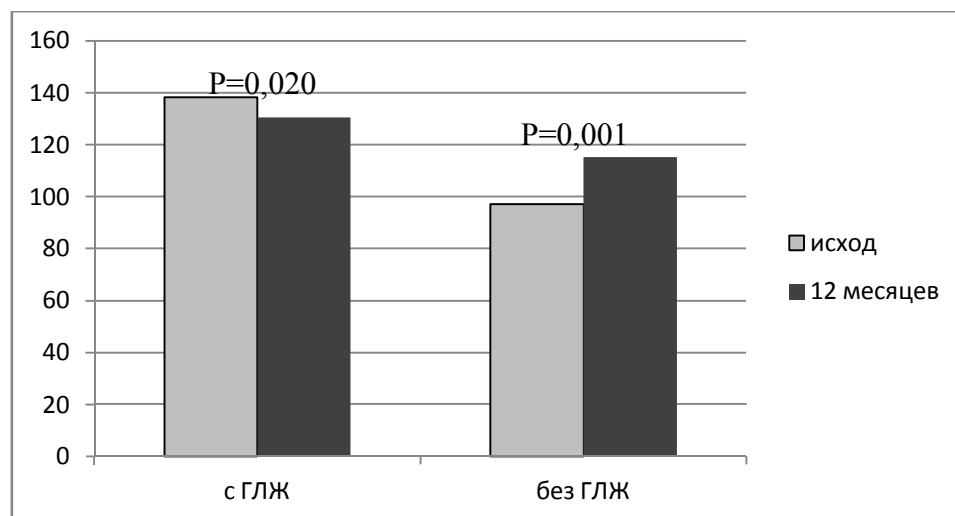


Рисунок 9 – Динамика ИММЛЖ в группе с исходной ГЛЖ и без ГЛЖ

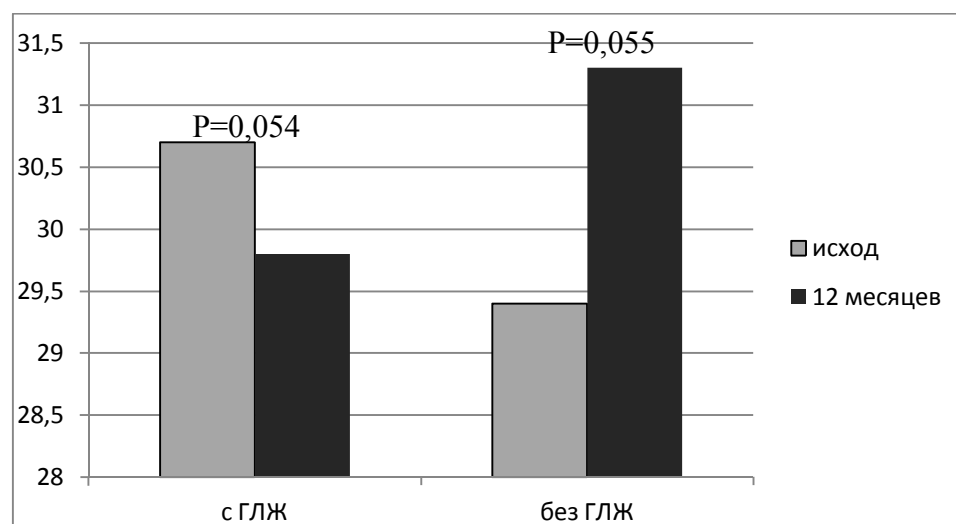


Рисунок 10 – Динамика КСП в группе с исходной ГЛЖ и без ГЛЖ

Интересно, что в группе пациентов без исходной ГЛЖ (N=13) проведение РД не только не сопровождается регрессом ремоделирования миокарда, но более того, к году наблюдения приводит к увеличению ММЛЖ ($215,0 \pm 33,9$ г и $245,4 \pm 55,2$ г, $p=0,022$), ИММЛЖ ($97,0 \pm 7,3$ г/м² и $115,3 \pm 17,4$ г/м², $p=0,001$), МЖП ($12,9 \pm 1,3$ мм и $13,6 \pm 1,7$ мм, $p=0,080$) и КСП ($29,4 \pm 2,1$ мм и $31,3 \pm 2,2$ мм, $p=0,055$). Изучение динамики показателей ЭхоКГ также подтверждает полученные данные, статистически достоверно для Δ ММЛЖ к 12 месяцам наблюдения против 6 месяцев ($-30,4 \pm 34,8$ г и $-11,5 \pm 48,9$ г, $p=0,039$) и Δ ИММЛЖ ($-13,9 \pm 15,4$ г/м² и $-4,5 \pm 22,2$ г/м², $p=0,031$), и близко к достоверному для Δ МЖП ($-0,73 \pm 1,17$ мм и $0,05 \pm 0,64$ мм, $p=0,078$) и Δ ЗСЛЖ ($-0,51 \pm 1,29$ мм и $-0,2 \pm 1,03$ мм, $p=0,092$).

Вместе с тем, в общей группе обследованных выявлены умеренные прямые влияния выраженности исходной ГЛЖ (ММЛЖ) на динамику ММЛЖ ($r=0,25$, $p=0,033$; $r=0,54$, $p<0,001$), МЖП ($r=0,36$, $p=0,001$; $r=0,41$, $p<0,001$) и ИММЛЖ ($r=0,22$, $p=0,058$; $r=0,53$, $p<0,001$) на всех этапах наблюдения.

3.2.3 Изучение влияния ренальной денервации на показатели суточного мониторирования электрокардиограммы в динамике наблюдения пациентов

При повторном проведении СМЭКГ в динамике наблюдения пациентов в 6-ти месячный период обследования отмечено незначительное, однако, статистически значимое через 6 месяцев и близкое к значимому через год после РД снижение показателей variability ритма сердца относительно исходных значений для SDNN ms, SDANN-I ms через 6 месяцев. Показатели спектральной мощности не изменились в динамике наблюдения (таблица 12).

Таблица 12 – Показатели ХМЭКГ в динамике наблюдения пациентов после РД

Показатель	6 месяцев (N=24) Me [LQ;UQ]	12 месяцев(N=21) Me [LQ;UQ]
Mean ms	916 [839;991], P=0,838	915,5 [821,5;976], P=0,190
SDNN ms	103 [85;135], P=0,024	109 [96,5;135,5], P=0,081
SDNN-I ms	42,5 [32;55], P=0,540	45 [34;58,5], P=0,190
SDANN-I ms	84 [73;114], P=0,012	108,5 [86;145], P=0,848
r-MSSD ms	23 [19;35], P=0,738	27 [18;38], P=0,823
pNN50 ms	3 [1;8], P=0,379	3 [1;9], P=0,480
LF	59 [42;70], P=0,831	62 [45;68], P=0,663
HF	38 [27;51], P=0,831	34,5 [29;48,5], P=0,663
LF/HF	1,8 [0,97;2,5], P=0,838	1,7 [1;2,3], P=0,465
Примечание. MEAN – среднее значение RR интервалов; SDNN – стандартное отклонение всех анализируемых RR интервалов; SDNN-i – среднее значение стандартных отклонений за 5 минутные периоды; SDANN-i – стандартное отклонение усредненных за 5 минут значений интервалов RR; rMSSD – квадратный корень сумма разностей последовательных интервалов RR; PNN50 – величина, характеризующая эпизоды различия последовательных интервалов RR более, чем на 50 мс; LF – низкочастотный компонент спектра; HF – высокочастотный компонент спектра; LF/HF – частотное отношение		

3.2.4 Изучение влияния ренальной денервации на показатели магнитно-резонансного исследования сердца с контрастированием в динамике наблюдения пациентов

Через 6 месяцев после РД отмечена значимая положительная динамика относительно показателей исхода. Накопление парамагнетика было отмечено также у 100% больных, однако объем его включения значительно снизился относительно исхода ($2,12 \text{ см}^3$ [1,33;3,24] и $1,49 \text{ см}^3$ [0,98;2,09]; $P=0,031$) и продолжал снижаться к году наблюдения ($2,12 \text{ см}^3$ [1,33;3,24] и $1,23 \text{ см}^3$ [0,65;2,3]; $P=0,008$). Вместе с тем, уже через 6 месяцев после РД отмечен регресс ММЛЖ, хотя и незначимый (что аналогично результатам, полученным при ЭхоКГ исследовании), продолжавшийся вплоть до окончания наблюдения, где его сравнение с исходом получило статистические различия. И если к 6 месяцам наблюдения у 12 из 35 обследованных отсутствовал регресс ГЛЖ, то через 12 месяцев пациентов без динамики ММЛЖ уже было всего 5.

Анализ индексов ММЛЖ6/ММЛЖ и ММЛЖ12/ММЛЖ, отражающих степень снижения ГЛЖ в динамике наблюдения, также выявил нарастание регресса ГЛЖ к году наблюдения относительно 6-ти месячного этапа ($0,93$ [0,82; 1,02] и $0,90$ [0,71; 0,98], $P=0,055$) (таблица 13).

Таблица 13 – Динамика показателей МРТ сердца с контрастированием у пациентов после РД

Показатель	6 месяцев n=33 Me [LQ;UQ], p	12 месяцев n=25 Me [LQ;UQ], p
Объем включения парамагнетика, см^3	1,49 [0,98;2,09], $P=0,031$	1,23 [0,65;2,3], $P=0,008$
ММЛЖ, г	219,3 [182,0;290,0], $P=0,163$	183,7 [157,7;241,3], $p=0,008$
Примечание. ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка		

3.2.5 Изучение влияния ренальной денервации на содержание меткатехоламинов в суточной моче в динамике наблюдения пациентов

В динамике наблюдения пациентов не отмечено выраженных колебаний значений меткатехоламинов в суточной моче. Во все периоды определения значения сохранялись в пределах нормативных показателей. Однако к окончанию наблюдения объем суточной мочи увеличился статистически значимо по отношению к исходным значениям (таблица 14).

Таблица 14 – Меткатехоламины в динамике наблюдения пациентов

Показатель	1 неделя (n=40) (Me [LQ;UQ]), p	6 месяцев (n=45) (Me [LQ;UQ]), p	1 год (n=36) (Me [LQ;UQ]), p
Метанефрины, мкг/сут	101 [69;194] p=0,503	127 [72;202], p=0,294	131 [84;174], p=0,826
Норметанефрины, мкг/сут	274 [142;424], p=0,567	250 [155;386], p=0,379	282,5 [187;406], p=0,110
Объем суточной мочи, мл	1450 [1200;1900], p=0,678	1700 [1350;2150], p=0,140	1700 [1500;2200], p=0,030

3.3 Изучение влияния гендерных и возрастных особенностей на динамику показателей «офисного» и суточного мониторингирования артериального давления, структурные изменения миокарда и функциональную активность вегетативной нервной системы.

Для изучения и выявления зависимости степени снижения АД от гендерной принадлежности общая выборка пациентов, планируемых для РД, была поделена на 2 группы. Первую группу составили пациенты мужского пола, вторую – женского пола. При сопоставимом возрасте пациентов, исходных уровнях АД, как за суточный период, так и по «офисным» измерениям, динамика АД во все этапы

обследования, посчитанная для 2-х методов регистрации АД, не различалась (таблица 15).

Таблица 15 – Характеристика пациентов двух групп разной гендерной принадлежности

Показатель	Мужчины (n=42) M±Sd	Женщины (n=42) M±Sd	P
Оф. САД, мм рт. ст.	177,7±21,1	178,8±22,6	0,145
Оф. ДАД мм рт. ст.	101,8±17,4	99,0±14,8	0,429
Оф. ЧСС, уд/мин.	70,9±10,5	71,3±9,4	0,858
Сут. САД, мм рт. ст.	159,9±16,3	161,9±22,3	0,628
Сут. ДАД мм рт. ст.	94,5±15,1	89,4±16,8	0,149
Сут. ЧСС, уд/мин.	66,8±10,6	69,4±9,8	0,236
Возраст, годы	54,5±10,2	55,5±7,9	0,626
Примечание. Оф. САД – «офисное» систолическое АД; оф. ДАД – «офисное» диастолическое АД; оф. ЧСС – «офисная» частота сердечных сокращений; сут. САД – суточное систолическое АД; сут. ДАД – суточное диастолическое АД; сут. ЧСС – суточная частота сердечных сокращений			

Однако, близкие к значимым отмечены различия через месяц после РД, и они коснулись суточных ($3,4 \pm 14,9$ мм рт. ст. и $12,4 \pm 24,6$ мм рт. ст., $p=0,070$) и дневных значений Δ САД ($3,6 \pm 14,9$ мм рт. ст. и $11,8 \pm 22,9$ мм рт. ст., $p=0,081$), полученных по результатам мониторингирования с преобладанием динамики у женщин (рисунок 11).

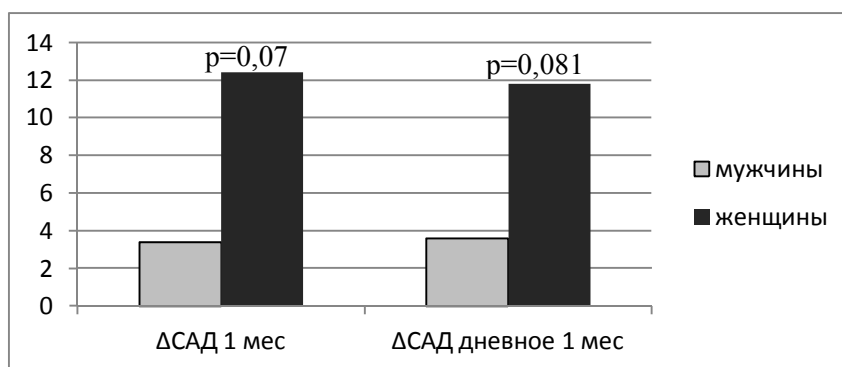


Рисунок 11 – Динамика САД у мужчин и женщин через 1 месяц после РД

Сравнительный анализ динамики АД по гендерной принадлежности был дополнительно проведен в разных возрастных категориях. Учитывая целесообразность оценки конечных точек по АД, акцент делался на изучении его динамики к финальным срокам наблюдения, то есть через 12 месяцев после РД. Таким образом, документировано, что возрастная категория 50–55 лет является наиболее показательной в достижении различий снижения АД у мужчин и женщин. Динамика как САД, так и ДАД была достоверно лучше у женщин за все периоды мониторингования. Подобный результат был получен и при изучении динамики «офисных» значений как для САД, так и для ДАД (таблица 16).

Таблица 16 – Сравнительная характеристика динамики АД у мужчин и женщин через 12 месяцев после РД в возрастной категории 50–55 лет

Показатель	Мужчины (n=6) M±Sd	Женщины (n=10) M±Sd	P
ΔОф. САД/ДАД 12 мес., мм рт. ст.	3,5±24,0/ –0,02±13,8	40,0±31,7/ 20,8±14,4	<0,05
ΔСут. САД/ДАД 12 мес., мм рт. ст.	6,6±22,3/ 3,9±12,2	32,9±19,9/ 17,5±9,1	<0,05
ΔДневное САД/ДАД 12 мес., мм рт. ст.	4,2±24,2/ 2,3±12,7	32,3±23,2/ 17,3±11,4	<0,05
ΔНочное САД/ДАД 12 мес., мм рт. ст.	10,2±19,6/ 5,1±12,1	34,6±14,4/ 16,6±6,7	<0,05
Примечание. ΔОф. САД/ДАД 12 мес. – динамика «офисного» САД и ДАД через 12 месяцев после РД; ΔСут. САД/ДАД 12 мес. – динамика суточного САД и ДАД через 12 месяцев после РД; ΔДневное САД/ДАД 12 мес. - динамика САД и ДАД через 12 месяцев после РД за день; ΔНочное САД/ДАД 12 мес. - динамика САД и ДАД через 12 месяцев после РД за ночь			

Вместе с тем, достоверно лучший ответ на проведение РД в когорте до 50 лет был выявлен у мужчин при сравнении с женским полом той же возрастной категории. Статистической значимости изменения достигли

по офисным значениям САД и ДАД, показателям суточного САД и ДАД через 12 месяцев, а также их дневных значений за тот же период обследования (таблица 17).

Таблица 17 – Сравнительная характеристика динамики АД у мужчин и женщин младше 50 лет через 12 месяцев после РД

Показатель	Мужчины (n=8) M±Sd	Женщины (n=5) M±Sd	P
ΔОф. САД/ДАД 12 мес, мм рт. ст.	48,8±28,1/ 35,6±19,4	9,5±17,5/ 2,4±15,3	<0,05
ΔСут. САД/ДАД 12 мес, мм рт. ст.	23,1±19,1/ 15,3±12,6	1,7±16,5/ 0,3±10,9	<0,05
ΔДневное САД/ДАД 12 мес, мм рт. ст.	26,1±20,6/ 15,9±13,9	0,2±14,2/ -0,3±10,3	<0,05
Примечание. ΔОф. САД/ДАД 12 мес. – динамика «офисного» САД и ДАД через 12 месяцев после РД; ΔСут. САД/ДАД 12 мес. – динамика суточного САД и ДАД через 12 месяцев после РД; ΔДневное САД/ДАД 12 мес. – динамика САД и ДАД через 12 месяцев после РД за день			

По результатам ЭхоКГ исследования различий в межгрупповой динамике выявить не удалось ни при проведении анализа в общей группе обследуемых, ни при исключении пациентов без исходной ГЛЖ.

Однако изучение процентного соотношения пациентов разной половой принадлежности с положительной динамикой ИММЛЖ на протяжении всего срока наблюдения было в пользу лиц женского пола. Так, через 6 месяцев у 46% из них отмечался регресс ГЛЖ, а к 12 месяцам уже у 55,6%, в то время как у мужчин снижение было несколько меньшим и в эти же сроки соответствовало 42,1% и 51,5%.

Сравнительный анализ показателей ЭхоКГ отдельно в мужской и женской когорте после исключения пациентов без исходной ГЛЖ выявил следующие особенности: у мужчин прослеживается положительная динамика по показателям ИММЛЖ ($157,8 \pm 40,1$ г/м² и $143,7 \pm 33,7$ г/м², $p=0,025$), ММЛЖ ($334,4 \pm 90,2$ г и $301,9 \pm 71,3$ г, $p=0,047$), и МЖП ($15,8 \pm 2,6$ мм и $15,1 \pm 2,3$ мм, $p=0,039$) через 12

месяцев после РД, в то время как у пациентов женского пола уже через 6 месяцев отмечается отчетливая тенденция к улучшению диастолической функции, что отразилось в снижении КДР ($47,1 \pm 3,6$ мм и $46,3 \pm 2,7$ мм, $p=0,079$), увеличению пиковых скоростей раннего диастолического наполнения левого желудочка ($65,8 \pm 25,6$ см/с и $74,3 \pm 23,1$ см/с, $p=0,073$), позднего трансмитрального потока ($74,4 \pm 21,9$ см/с и $78,9 \pm 23,9$ см/с, $p=0,053$) через 6 месяцев после РД, с сохранением сокращения КДР ($47,3 \pm 3,7$ мм и $45,7 \pm 2,7$ мм, $p=0,016$), КСР ($29,3 \pm 3,6$ мм и $28 \pm 2,4$ мм, $p=0,060$) и тенденцией к приросту ФВ ($68,0 \pm 4,8\%$ и $70,0 \pm 5,6\%$, $p=0,071$) к окончанию наблюдения.

При включении в анализ возрастных ограничений и исключении пациентов без исходной ГЛЖ удалось установить, что у мужчин младше 55 лет регресс ГЛЖ через 12 месяцев после РД значительно лучше, чем у женщин той же возрастной категории. Это доказано при сравнении показателей Δ ММЛЖ ($56,3 \pm 86,4$ г и $11,1 \pm 39,0$ г, $p=0,070$) и Δ ИММЛЖ ($26,4 \pm 40,6$ г/м² и $4,1 \pm 19,2$ г/м², $p=0,060$) в изучаемых группах заданной возрастной категории.

Интересно, что, вместе с тем, мужчины младше 50 лет после проведения РД демонстрируют достоверно более убедительные результаты в отношении регресса ГЛЖ, чем лица того же пола старшей возрастной группы (таблица 18).

Таблица 18 – Сравнительный анализ динамики показателей ЭхоКГ у мужчин после РД до и после 50 лет.

Показатель	< 50 лет M±Sd	> 50 лет M±Sd	P
Δ ММЛЖ через 6 месяцев, г	$46,0 \pm 89,7$	$-4,5 \pm 47,5$	0,061
Δ ИММЛЖ через 6 месяцев, г/м ²	$19,2 \pm 40,4$	$-2,63 \pm 23,0$	0,081
Δ ММЛЖ через 12 месяцев, г	$91,0 \pm 120,2$	$17,1 \pm 54,3$	0,050
Δ ИММЛЖ через 12 месяцев, г/м ²	$42,2 \pm 56,6$	$7,0 \pm 24,2$	0,043
Примечание. Δ ММЛЖ – динамика массы миокарда левого желудочка; Δ ИММЛЖ – динамика индекса массы миокарда левого желудочка			

Сравнение пациентов женского пола разных возрастных категорий не выявило убедительных различий в достижении регресса ремоделирования ЛЖ.

Если говорить о специфике кардиопротективного эффекта в зависимости от возрастной категории пациента, то следует отметить, что в целой группе больных, подвергнутых РД, лучший регресс ГЛЖ через 6 месяцев после лечения достигнут в младшей возрастной категории, а именно, у пациентов младше 60 лет (таблица 19).

Таблица 19 – Сравнительный анализ динамики показателей ЭхоКГ у пациентов после РД до и после 60 лет

Показатель	< 60 лет M±Sd	> 60 лет M±Sd	P
ΔММЛЖ через 6 месяцев, г	16,1±55,2	–13,3±34,8	0,025
ΔИММЛЖ через 6 месяцев, г/м ²	6,5±26,1	–7,5±17,7	0,027
ΔМЖП через 6 месяцев, мм	0,5±1,8	–0,3±1,0	0,034
ΔЗСЛЖ через 6 месяцев, мм	0,4±1,6	–0,3±0,9	0,090
Примечание. ΔММЛЖ – динамика массы миокарда левого желудочка; ΔИММЛЖ – динамика индекса массы миокарда левого желудочка; ΔМЖП – динамика размеров межжелудочковой перегородки; ΔЗСЛЖ – динамика размеров задней стенки левого желудочка			

Подобный статистический результат получен и при введении границы возраста 55 лет, однако, утрачивалась значимость различий для толщины МЖП (таблица 20). К годовому этапу обследования различия ЭхоКГ данных в разных возрастных категориях утратили достоверность.

Таблица 20 – Сравнительный анализ динамики показателей ЭхоКГ у пациентов после РД до и после 55 лет

Показатель	< 55 лет M±Sd	> 55 лет M±Sd	P
ΔММЛЖ через 6 месяцев, г	23,7±57,5	–13,4±33,7	0,003
ΔИММЛЖ через 6 месяцев, г/м ²	10,0±27,2	–7,3±17,0	0,004
Примечание. ΔММЛЖ – динамика массы миокарда левого желудочка; ΔИММЛЖ – динамика индекса массы миокарда левого желудочка			

При исключении пациентов без исходной ГЛЖ возраст определен как фактор, обратно пропорционально связанный с выраженностью регресса ГЛЖ. Обратная взаимосвязь определена для $\Delta\text{ММЛЖ}$ ($r=-0,29$; $p=0,024$), $\Delta\text{МЖП}$ ($r=-0,20$; $p=0,016$), и $\Delta\text{ИММЛЖ}$ ($r=-0,26$; $p=0,038$) через 6 месяцев, а также $\Delta\text{ММЛЖ}$ ($r=-0,27$; $p=0,044$) и $\Delta\text{ИММЛЖ}$ ($r=-0,27$; $p=0,044$) через 12 месяцев после проведения РД. Причем, сохранение данных влияний наблюдается лишь в группе пациентов мужского пола и подтверждено для $\Delta\text{ММЛЖ}$ ($r=-0,42$; $p=0,043$) и $\Delta\text{ИММЛЖ}$ ($r=-0,43$; $p=0,035$) через 12 месяцев после РД. Через 6 месяцев влияния возраста у мужчин, как фактора, определяющего регресс ремоделирования ЛЖ, были близкими к значимым для тех же показателей: $\Delta\text{ММЛЖ}$ ($r=-0,36$; $p=0,058$) и $\Delta\text{ИММЛЖ}$ ($r=-0,35$; $p=0,061$). При анализе в группе пациентов женского пола подобных взаимосвязей зарегистрировать не удалось.

Вместе с тем, и выраженность исходной ГЛЖ также напрямую определяет кардиопротективный эффект РД. Влияние значений ИММЛЖ и ММЛЖ до проведения РД на выраженность их регресса, а также толщины стенок ЛЖ определено как слабое и умеренное с сохранением значимости для групп обеих гендерных принадлежностей (таблица 21). Наиболее сильная взаимосвязь была определена между исходными значениями ММЛЖ и ее динамикой к окончанию наблюдения в группе пациентов женского пола ($r=-0,72$; $p<0,001$).

Таблица 21 – Корреляция между выраженностью исходной ГЛЖ и динамикой показателей ЭхоКГ после РД (при исключении пациентов без исходной ГЛЖ).

Показатель	ИММЛЖ исх.	ММЛЖ исх.
$\Delta\text{ММЛЖ}$ 6 мес, г	$R=0,36$; $p=0,005$	$R=0,42$; $p=0,001$
$\Delta\text{МЖП}$ 6 мес, мм	$R=0,23$; $p=0,070$	$R=0,40$; $p=0,001$
$\Delta\text{ЗСЛЖ}$ 6 мес, мм	$R=0,11$; $p=0,375$	$R=0,32$; $p=0,011$
$\Delta\text{ИММЛЖ}$ 6 мес, г/м ²	$R=0,34$; $p=0,007$	$R=0,41$; $p=0,001$
$\Delta\text{ММЛЖ}$ 12 мес, г	$R=0,43$; $p=0,001$	$R=0,67$; $p<0,001$
$\Delta\text{МЖП}$ 12 мес, мм	$R=0,24$; $p=0,071$	$R=0,35$; $p=0,007$

Показатель	ИММЛЖ исх.	ММЛЖ исх.
Δ ЗСЛЖ 12 мес, мм	R=0,06; p=0,672	R=0,23; p=0,074
Δ ИММЛЖ 12 мес, г/м ²	R=0,42; p=0,001	R=0,66; p<0,001
Примечание. Δ ММЛЖ – динамика массы миокарда левого желудочка; Δ ИММЛЖ – динамика индекса массы миокарда левого желудочка; Δ МЖП – динамика размеров межжелудочковой перегородки; Δ ЗСЛЖ – динамика размеров задней стенки левого желудочка		

Изучение влияния гендерных и возрастных особенностей на показатели МР-исследования сердца с контрастированием продемонстрировало различия, близкие к полученным в результате анализа ЭхоКГ данных. Так, межгрупповых различий в динамике МРТ показателей на протяжении всех этапов наблюдения выявить не удалось. Тем не менее, у пациентов младше 50 лет через 6 месяцев после РД выявлен достоверно лучший регресс ММЛЖ (0,81 [0,76; 0,83]; 0,97 [0,87; 1,05]; p=0,004), чем в старшей возрастной группе, что, в целом, не противоречит результатам ЭхоКГ анализа.

При сравнении динамики ММЛЖ в 2 гендерных группах в разных возрастных категориях достоверные различия получены для возраста младше 55 лет через 6 месяцев после РД. В этой возрастной категории выявлено, что регресс ММЛЖ преобладает у мужчин (0,79 [0,76; 0,81]; 1,0 [0,92; 1,05]; p=0,022). Это также повторяет результаты ЭхоКГ анализа (рисунок 12).

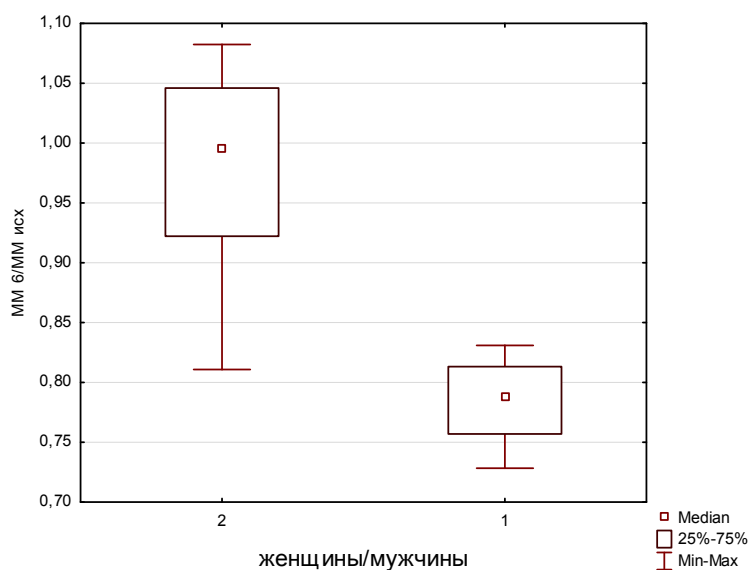


Рисунок 12 – Динамика ММЛЖ у мужчин и женщин младше 55 лет

Дополнительно, для подтверждения результатов ЭхоКГ был проведен сравнительный анализ показателей МРТ сердца с контрастированием отдельно в мужской и женской группе. Статистический анализ показал, что уже через 6 месяцев в сравнении с исходными данными в 1 группе регистрируется отчетливый регресс ММЛЖ (295,7 г [235; 350]; 260,4 г [201,9; 325,1]; $p=0,039$) с сохранением достоверности различий и к 12 месяцам после РД (295,7 г [235; 350]; 228,0 г [174,8; 275,9]; $p=0,026$), в то время как во второй группе достоверных различий ни к 6, ни к 12 месяцам после РД отмечено не было (196,9 г [170,2; 283]; 165,9 г [144,7; 219,3]; $p=0,096$) (рисунок 13). Очевидно, что пациенты мужского пола достигают регресса ГЛЖ в более ранний период после инвазивного лечения, сохраняя преимущество к окончанию наблюдения над пациентами женского пола по показателям регресса ремоделирования ЛЖ.

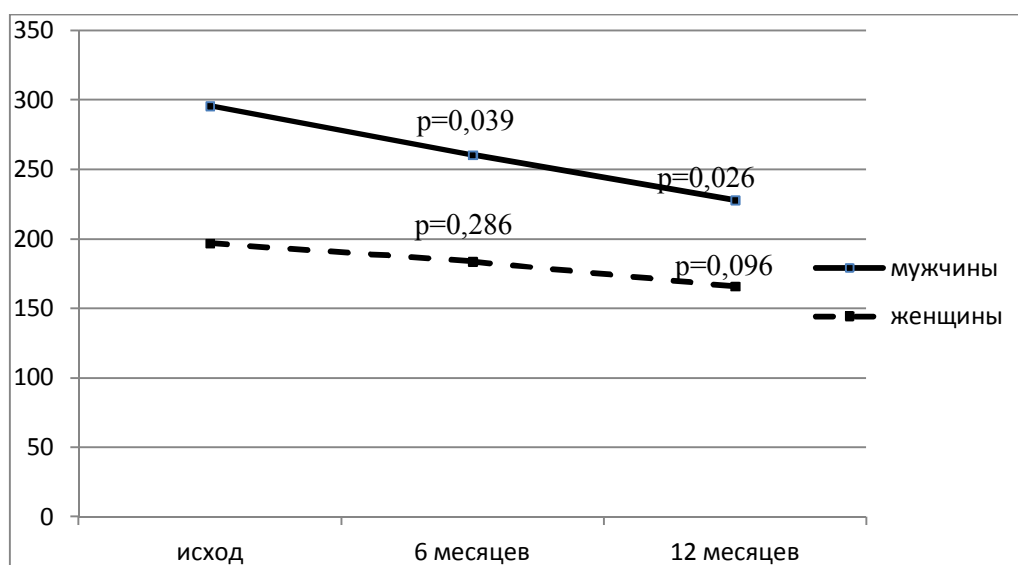


Рисунок 13 – Динамика ММЛЖ по данным МРТ сердца с контрастированием у мужчин и женщин

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

(1,98 см³ [1,14; 2,79]; 0,83 см³ [0,64; 1,57]; $p=0,043$), в то время как в 1 группе объем включения значительно не изменился (рисунок 14).

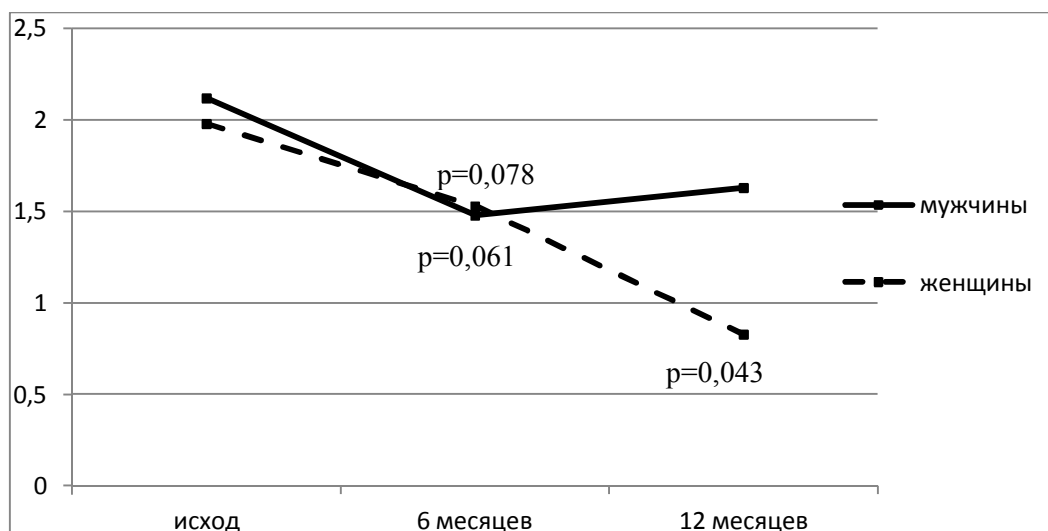


Рисунок 14 – Динамика объема включения парамагнетика по данным МРТ сердца с контрастированием у мужчин и женщин

Отсутствие взаимосвязи регресса ММЛЖ и объема включения парамагнетика подтверждено и корреляционным анализом, где не удалось установить каких-либо влияний ни через 6 ($r=0,16$; $p=0,424$), ни через 12 месяцев после РД ($r=0,13$; $p=0,567$). Вместе с тем, величина включения парамагнетика в миокард в исходе наблюдения пациентов имеет отрицательные умеренные влияния на величину его регресса на всех сроках обследования после РД (таблица 22). Таким образом, степень миокардиального повреждения в исходе наблюдения прямо пропорционально определяет выраженность регресса объема включения парамагнетика в миокард после РД.

Таблица 22 – Корреляция между исходными значениями объема включения парамагнетика и динамикой объема включения парамагнетика через 6 и 12 месяцев после РД

Показатель	V вкл.0
Vвкл.6/Vвкл.0	$R=-0,67$; $p<0,001$
Vвкл.12/Vвкл.0	$R=-0,46$; $p=0,02$
Примечание. Vвкл.6/Vвкл.0 – динамика объема включения парамагнетика через 6 месяцев; Vвкл.12/Vвкл.0 – динамика объема включения парамагнетика через 12 месяцев	

Анализ с учетом гендерной принадлежности был выполнен и для данных СМЭКГ. Установлено, что у мужчин в динамике наблюдения статистически достоверно повышаются значения высокочастотного компонента, в большей мере через 6 месяцев после РД, сохраняя достоверные изменения до окончания сроков наблюдения. Вместе с тем, к году наблюдения отмечены статистически значимое снижение частотного отношения LF/HF при равных абсолютных значениях медианы по статистическому анализу (таблица 23). При проведении анализа в группе лиц женского пола изменений показателей мониторингирования установить не удалось (таблица 24).

Таблица 23 – Динамика показателей СМЭКГ у мужчин в динамике наблюдения после РД

Показатель	Исход (Me [LQ;UQ])	6 месяцев (Me [LQ;UQ], p)	1 год (Me [LQ;UQ], p)
LF	60,5 [36,5;68,5]	64 [51;69] p=0,401	63 [51;68] p=0,237
HF	31,5 [23,5;38,5]	32 [27;40] p=0,042	33 [28;45] p=0,018
LF/HF	1,9 [0,85;2,45]	2 [1,3;2,5] p=0,484	1,9 [1,1;2,4] p=0,043
Примечание. LF – низкочастотный компонент спектра; HF – высокочастотный компонент спектра; LF/HF – частотное отношение			

Таблица 24 – Динамика показателей СМЭКГ у женщин в динамике наблюдения после РД

Показатель	Исход (Me [LQ;UQ])	6 месяцев (Me [LQ;UQ], p)	1 год (Me [LQ;UQ], p)
LF	53,5 [42,5;61]	61,5 [44,5;67,5] p=0,272	48,5 [41;66,5] p=0,826
HF	36 [31;50]	35 [27,5;50,5] p=0,572	40 [30;48,5] p=0,594
LF/HF	1,55 [0,5;1,95]	1,7 [0,9;2,5] p=0,379	1,4 [0,9;2,2] p=0,754
Примечание. LF – низкочастотный компонент спектра; HF – высокочастотный компонент спектра; LF/HF – частотное отношение			

Статистически достоверное изменение объема выделенной мочи получено как в группе мужчин (исходно 1600 мл [1300;1900]; через 6 месяцев 2000 мл

[1430;2300];), так и в группе женщин (исходно 1500 мл [1250;1700]; через 12 месяцев 1700 мл [1500;2000];) при отсутствии каких либо значимых изменений со стороны меткатехоламинов (рисунок 15).

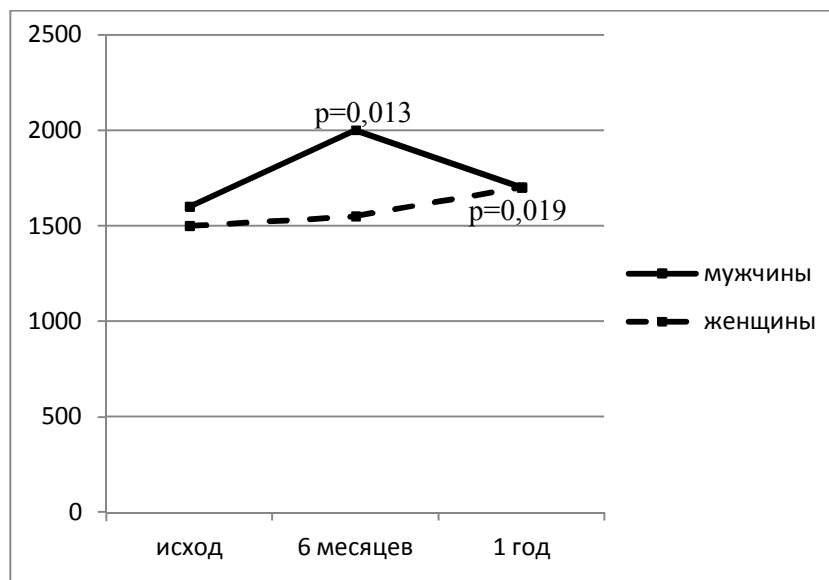


Рисунок 15 – Изменение объема выделенной мочи у мужчин и женщин в динамике наблюдения

Вместе с тем, имеющееся влияние возраста также подтверждено статистическим анализом. Интересно, что в возрасте до 55 лет динамика касается только норметанефрина и является статистически значимой в сроки 6 (213 мкг [99; 305,4]; 269,2 мкг [190; 458]; $p=0,051$) и 12 месяцев (213 мкг [99; 305,4]; 298 мкг [211; 442]; $p=0,019$). При включении в анализ пациентов старше 55 лет значимо ниже через 6 месяцев становятся значения метанефрина (140 мкг [95; 217]; 130,1 мкг [81,5; 172]; $p=0,033$). Отчетливо увеличивается и объем выделенной за сутки мочи через 12 месяцев (1500 мл [1300; 1800]; 1790 мл [1500; 2250]; $p=0,033$) при исключении пациентов до 50 лет и продолжает сохранять статистическую значимость для других возрастных категорий.

3.4 Изучение связи степени снижения артериального давления после ренальной денервации с динамикой структурных изменений миокарда и функциональной активности вегетативной нервной системы в динамике наблюдения пациентов

На основании выраженности снижения АД были выделены 2 группы пациентов: 1 группа – нереспондеры со снижением «офисного» САД < 10 мм рт. ст, 2 группа – респондеры со снижением «офисного» САД ≥ 10 мм рт. ст. По такому принципу прослежено количество пациентов с разными типами ответа на лечение на всех этапах (таблица 25). Так, через 1 неделю количество респондеров составило ($n=67$) – 84,8%, нереспондеров ($n=12$) – 15,2%, через 1 месяц – респондеры ($n=41$) – 67,2%, нереспондеры ($n=20$) – 32,8%, через 6 месяцев – респондеры ($n=59$) – 76,6%, нереспондеры ($n=18$) – 23,4% и через 12 месяцев – респондеры ($n=53$) – 76,8%, нереспондеры ($n=16$) – 23,2%.

Таблица 25 – Показатели «офисного» АД в группах респондеров и нереспондеров после РД

Этап наблюдения	Показатели	Нереспондеры (1 группа) $m \pm sd$	Респондеры (2 группа) $m \pm sd$
1 неделя	Оф. САД, мм рт. ст.	161,0 $\pm$ 13,0	142,6 $\pm$ 14,9
	Оф. ДАД, мм рт. ст.	95,2 $\pm$ 15,6	83,5 $\pm$ 12,3
	Оф. ЧСС, уд/мин	71,3 $\pm$ 12,9	69,3 $\pm$ 9,6
1 месяц	Оф. САД, мм рт. ст.	167,6 $\pm$ 15,7	145,1 $\pm$ 15,5
	Оф. ДАД, мм рт. ст.	94,6 $\pm$ 17,2	84,3 $\pm$ 13,6
	Оф. ЧСС, уд/мин	74,2 $\pm$ 8,2	71,2 $\pm$ 9,2
6 месяцев	Оф. САД, мм рт. ст.	161,1 $\pm$ 17,7	143,8 $\pm$ 18,5
	Оф. ДАД, мм рт. ст.	93,7 $\pm$ 14,0	83,5 $\pm$ 14,8
	Оф. ЧСС, уд/мин	70,1 $\pm$ 14,0	66,1 $\pm$ 8,2
12 месяцев	Оф. САД, мм рт. ст.	162,1 $\pm$ 16,5	138,5 $\pm$ 14,3
	Оф. ДАД, мм рт. ст.	92,7 $\pm$ 15,4	82,5 $\pm$ 11,5
	Оф. ЧСС, уд/мин	69,7 $\pm$ 11,9	68,2 $\pm$ 9,6
Примечание. Оф. САД – «офисное» систолическое АД; оф. ДАД – «офисное» диастолическое АД; оф. ЧСС – «офисная» частота сердечных сокращений			

Для изучения особенностей кардиальных изменений в зависимости от выраженности антигипертензивного эффекта был выполнен анализ ЭхоКГ данных в двух группах. Следует отметить, что, несмотря на отсутствие межгрупповых отличий, как в общей группе больных, так и при исключении пациентов без исходной ГЛЖ, до ренальной денервации и на этапах наблюдения после ее проведения внутригрупповой анализ оказался более информативным. Изменения в общей группе нереспондеров коснулись только сокращения КДР ЛЖ через 6 месяцев при сравнении с исходными данными ($47,9 \pm 4,4$ мм и $47,0 \pm 4,1$ мм, $p=0,056$). Уменьшение КДР было достоверным при исключении пациентов без исходной ГЛЖ ($48,9 \pm 3,2$ мм и $47,9 \pm 3,3$ мм, $p=0,041$).

В группе респондеров изменения были более выраженными и, если в общей группе проявились лишь достоверным увеличением ФВ ЛЖ ($65,8 \pm 5,0\%$ и $67,7 \pm 5,2\%$, $p=0,032$), то при исключении пациентов без исходной ГЛЖ удалось выявить отчетливый регресс ремоделирования ЛЖ через год после РД. Выявлено сокращение толщины МЖП, а также регресс ИММЛЖ и ММЛЖ при сохранении улучшения сократительной функции ЛЖ через 6 ($65,8 \pm 5,1\%$ и $67,4 \pm 6,3\%$, $p=0,035$) и 12 месяцев ($65,6 \pm 5,1\%$ и $68,2 \pm 5,3\%$, $p<0,001$). Вышеперечисленные изменения оказались статистически значимые для всех перечисленных показателей, кроме МЖП, где уровень различий был близкий к значимому (таблица 26).

Таблица 26 – Динамика показателей ЭхоКГ в группе респондеров при исключении пациентов без исходной ГЛЖ

Показатель	Исход М $\pm$ SD	12 месяцев М $\pm$ SD	P
ММЛЖ, г	287,0 $\pm$ 93,8	261,4 $\pm$ 72,1	0,011
ИММЛЖ, г/м ²	139,0 $\pm$ 38,8	128,5 $\pm$ 32,0	0,007
МЖП, мм	14,6 $\pm$ 2,7	14,1 $\pm$ 2,3	0,053
КСР, мм	30,7 $\pm$ 4,0	29,3 $\pm$ 2,9	0,018
Примечание. ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; КСР – конечно-систолический размер			

Вместе с тем, регресс ГЛЖ у респондеров выражен лучше у мужчин в сравнении с пациентами женского пола той же группы, что отражается в значительно большей динамике ММЛЖ ($48,8 \pm 84,7$ г и $11,8 \pm 40,5$ г, $p=0,060$) и ИММЛЖ ($21,5 \pm 39,3$ г/м² и $4,9 \pm 20,1$ г/м², $p=0,074$) через год после РД (рисунок 16, 17). Вероятно, при большей численности группы результаты приобрели бы статистически значимый характер.

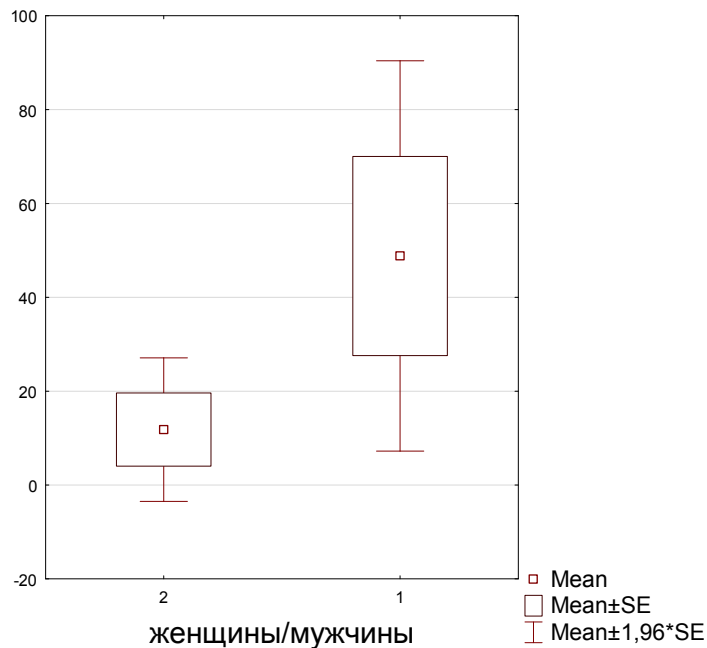


Рисунок 16 – Динамика ММЛЖ у мужчин и женщин после РД
в группе респондеров при наличии исходной ГЛЖ

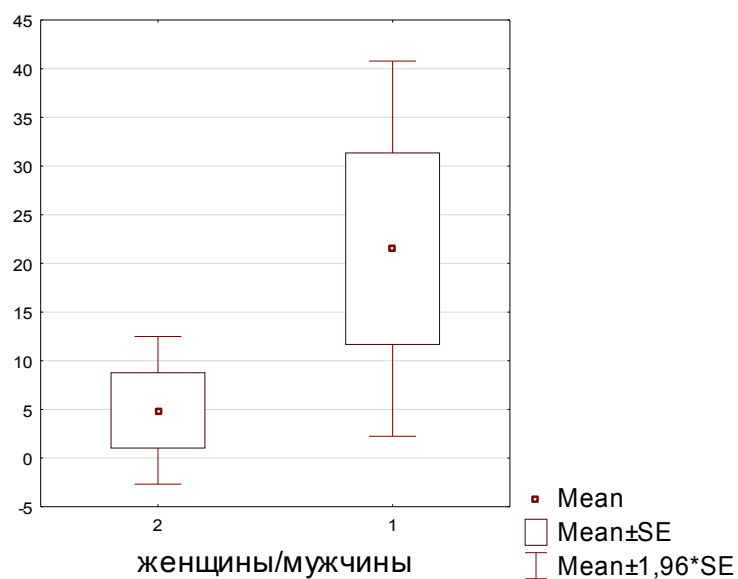


Рисунок 17 – Динамика ИММЛЖ у мужчин и женщин после РД
в группе респондеров при наличии исходной ГЛЖ

Учитывая отсутствие каких-либо различий в регрессе ремоделирования ЛЖ в сравниваемых группах, в анализ дополнительно были введены возрастные критерии. Таким образом, удалось установить, что у пациентов старше 60 лет группы респондеров (2 группа) регресс ГЛЖ выражен достоверно лучше, чем в 1 группе. Статистическая значимость получена для показателей Δ МЖП через 6 месяцев и Δ ММЛЖ через 12 месяцев. Различия по другим показателям носили близкий к значимому характер (таблица 27).

Таблица 27 – Сравнительная динамика показателей ЭхоКГ в группах нереспондеров и респондеров старше 60 лет

Показатель	1 группа M $\pm$ SD	2 группа M $\pm$ SD	P
Δ ММЛЖ 6 мес, г	-37,8 $\pm$ 26,1	-3,2 $\pm$ 35,1	0,058
Δ ИММЛЖ 6 мес, г/м ²	-19,6 $\pm$ 14,8	-2,4 $\pm$ 17,7	0,064
Δ МЖП 6 мес, мм	-1,3 $\pm$ 1,4	0,1 $\pm$ 0,7	0,011
Δ ЗСЛЖ 6 мес, мм	-0,86 $\pm$ 0,55	-0,02 $\pm$ 0,96	0,080
Δ ММЛЖ 12 мес, г	-33,2 $\pm$ 28,9	17,7 $\pm$ 50,5	0,048
Δ ИММЛЖ 12 мес, г/м ²	-16,9 $\pm$ 15,4	7,4 $\pm$ 24,1	0,051
Δ МЖП 12 мес, мм	-0,1 $\pm$ 1,7	0,7 $\pm$ 1,7	0,347
Δ ЗСЛЖ 12 мес, мм	-1,16 $\pm$ 1,16	0,4 $\pm$ 1,6	0,056
Примечание. Δ ММЛЖ – динамика массы миокарда левого желудочка; Δ ИММЛЖ – динамика индекса массы миокарда левого желудочка; Δ МЖП – динамика размеров межжелудочковой перегородки; Δ ЗСЛЖ – динамика размеров задней стенки левого желудочка			

Регресс ГЛЖ по данным ЭхоКГ определен как независимый от антигипертензивного эффекта РД процесс. Связи не было установлено ни от исходных значений АД, ни от его динамики на этапах обследования.

Интересен тот факт, что исходный пульс, определенный при «офисных» измерениях, имеет статистически значимые слабые влияния на динамику через 6 месяцев таких показателей, как ЗСЛЖ ($r=0,28$, $p=0,015$) и ИММЛЖ ($r=0,23$, $p=0,044$), и близкие к значимому уровню различий для влияния на ММЛЖ ($r=0,22$, $p=0,062$).

Аналогичные результаты получены и при анализе МР-показателей. Важно уточнить, что к годовому этапу обследования количество нереспондеров среди пациентов, подвергнутых МРТ сердца с контрастированием, составило 7 человек, респондеров – 27 человек. Сравнительный анализ 2 групп не выявил различий в динамике ММЛЖ и объема включения парамагнетика. Однако, проведенный внутригрупповой анализ отдельно в двух группах подтвердил описанные выше результаты ЭхоКГ. Как ММЛЖ, так и объем включения парамагнетика значительно снижаются в динамике наблюдения в группе респондеров (таблица 29). Вместе с тем, у нереспондеров также отмечен регресс ГЛЖ через 6 месяцев. К году наблюдения, несмотря на продолжающееся снижение ММЛЖ, при сравнении с исходными данными статистической значимости выявить не удалось (таблица 28). Графическое представление динамики объема включения парамагнетика и ММЛЖ на этапах наблюдения отражено в рисунках 18 и 19 соответственно.

Таблица 28 – Динамика показателей МРТ сердца с контрастированием у нереспондеров после РД

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

Таблица 29 – Динамика показателей МРТ сердца с контрастированием у респондеров после РД

Показатель	Исход (Me [LQ;UQ])	6 месяцев (Me [LQ;UQ], p)	1 год (Me [LQ;UQ], p)
Vвкл., см ³	1,99 [1,22;3,52]	1,53 [0,98;2,09] p=0,044	0,86 [0,59;2,93] p=0,052
ММЛЖ, г	201,9 [174,3;295,2]	201,7 [176,8;296] p=0,038	174,8 [145,7;228,0] p=0,034
Примечание. Vвкл. – объем включения парамагнетика; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка			

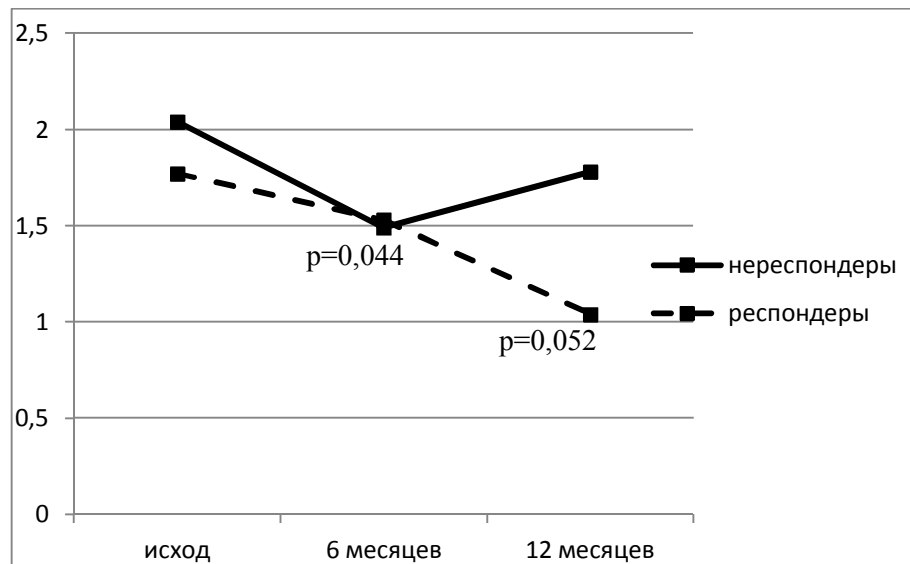


Рисунок 18 – Динамика объема включения парамагнетика после РД у нереспондеров и респондеров

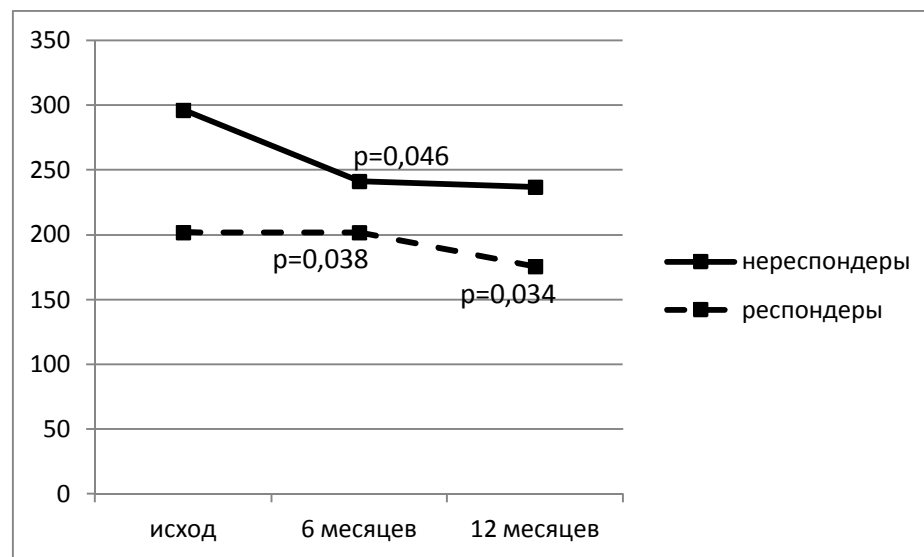


Рисунок 19 – Динамика ММЛЖ после РД по данным МРТ сердца у нереспондеров и респондеров

Установлено, что регресс миокардиальных изменений по данным МРТ также является независимым от динамики АД процессом на всех этапах обследования. Связи не установлено и с абсолютными значениями АД в исходе наблюдения в общей группе пациентов (таблица 30).

Таблица 30 – Зависимость динамики ММЛЖ и объема включения парамагнетика от АД и его изменений после РД

Показатель	Valid - N	Spearman - R	t(N-2)	p-value
V вкл. 6/ V вкл. исх. & ΔСАДоф6	25	-0,13539	-0,65532	0,519
V вкл. 6/ V вкл. исх. & ΔДАДоф6	25	-0,06846	-0,3291	0,745
V вкл. 12/ V вкл. исх. & ΔСАДоф12	23	-0,33762	-1,64367	0,115
V вкл. 12/ V вкл. исх. & ΔДАДоф12	23	-0,26285	-1,24841	0,226
ММЛЖ 6/ММЛЖ исх. & ΔСАДоф6	31	0,053629	0,28922	0,774
ММЛЖ 6/ММЛЖ исх. & ΔДАДоф6	31	-0,10041	-0,54349	0,591
ММЛЖ 12/ММЛЖ исх. & ΔСАДоф12	23	0,162135	0,75296	0,460
ММЛЖ 12/ММЛЖ исх. & ΔДАДоф12	23	0,115613	0,53338	0,599
V вкл. 6/ V вкл. исх. & САДоф.	26	0,047529	0,23311	0,818
V вкл. 12/ V вкл. исх. & САДоф.	24	-0,31478	-1,55554	0,134
ММЛЖ 6/ММЛЖ исх. & САДоф.	33	-0,12685	-0,71202	0,482
ММЛЖ 12/ММЛЖ исх. & САДоф.	24	-0,01696	-0,07956	0,937
V вкл. 6/ V вкл. исх. & ДАД оф.	26	-0,1485	-0,73567	0,469
V вкл. 12/ V вкл. исх. & ДАД оф.	24	-0,11048	-0,5214	0,607
ММЛЖ 6/ММЛЖ исх. & ДАД оф.	33	-0,0938	-0,52455	0,604
ММЛЖ 12/ММЛЖ исх. & ДАД оф.	24	-0,04265	-0,20021	0,843
Примечание. V вкл. 6/ V вкл. исх. – динамика объема включения парамагнетика в миокарда через 6 месяцев; V вкл. 12/ V вкл. исх. – динамика объема включения парамагнетика в миокарда через 12 месяцев; Vвкл. – объем включения парамагнетика в миокард; ММЛЖ 6/ММЛЖ – динамика массы миокарда левого желудочка через 6 месяцев; ММЛЖ 12/ММЛЖ – динамика массы миокарда левого желудочка через 12 месяцев; ΔСАДоф6 – динамика «офисного» систолического АД через 6 месяцев; ΔСАДоф12 – динамика «офисного» систолического АД через 12 месяцев; ΔДАДоф6 – динамика «офисного» диастолического АД через 6 месяцев; ΔДАДоф12 – динамика «офисного» диастолического АД через 12 месяцев; САДоф. – «офисное» систолическое АД; ДАД оф. – «офисное» диастолическое АД				

Однако, как и для ЭхоКГ параметров, выявлены умеренные отрицательные влияния исходного пульса на значения регресса ММЛЖ через 6 месяцев после РД ($r=-0,51$, $p=0,003$).

Вместе с тем, проведенный корреляционный анализ отдельно в группах сравнения установил, что у респондеров имеется умеренная обратная связь

динамики «офисного» САД через 12 месяцев после РД и динамики объема включения парамагнетика в одноименные сроки ($r=-0,52$, $p=0,034$) (рисунок 20).

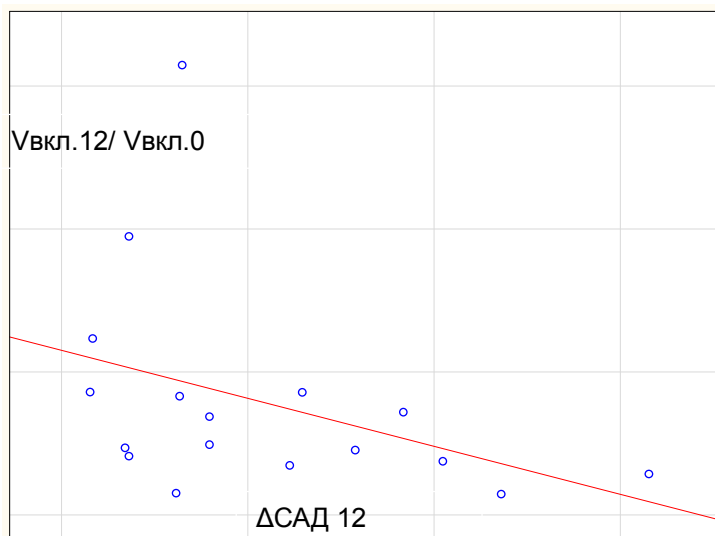


Рисунок 20 – Корреляция динамики «офисного» САД через 12 месяцев после РД и регресса объема включения парамагнетика в миокард в группе респондеров

Таким образом, для респондеров выраженность снижения АД к окончанию наблюдения прямо пропорциональна регрессу включения парамагнетика в миокард. Подобных влияний не удалось установить для снижения ММЛЖ ни в одной из анализируемых групп.

Изучение меткатехоламинов в динамике наблюдения пациентов двух групп показало, что на всех этапах обследования пациентов изменения значений меткатехоламинов и объема выделенной мочи сопоставимы, за исключением годового этапа, прирост показателей в котором значительно преобладал у нереспондеров, хотя и без значимых сдвигов относительно лабораторной нормы (таблица 31).

Помимо того, внутригрупповой анализ наблюдения пациентов группы нереспондеров выявил достоверный прирост метанефринов и норметанефринов через 12 месяцев в 1,5 раза относительно значений исхода, в то время как в группе респондеров значения меткатехоламинов имели стабильный характер без значимых сдвигов в динамике наблюдения (рисунок 21, 22).

Таблица 31 – Динамика меткатехоламинов у нереспондеров и респондеров через год после РД

Показатель	Нереспондеры (Ме [LQ;UQ])	Респондеры (Ме [LQ;UQ])	p
ΔМетанефрин 12 мес., мкг	-121 [-133;-22]	13,4 [-18,6;79]	<0,001
ΔНорметанефрин 12 мес., мкг	-147 [-231;-79]	-25,5 [-85,5;72,4]	0,036
ΔV мочи 12 мес., мл	-250 [-450;50]	-300 [-600;50]	0,905

Примечание. ΔМетанефрин 12 мес. – динамика метанефрина через 12 месяцев; ΔНорметанефрин 12 мес. – динамика норметанефрина через 12 месяцев; ΔV мочи 12 мес. – динамика объема мочи через 12 месяцев

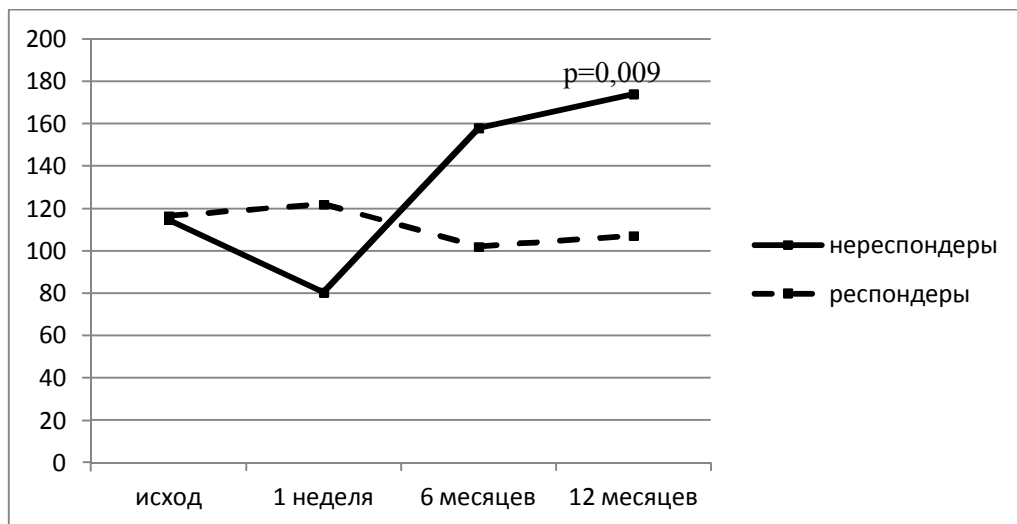


Рисунок 21 – Динамика метанефрина у нереспондеров и респондеров после РД

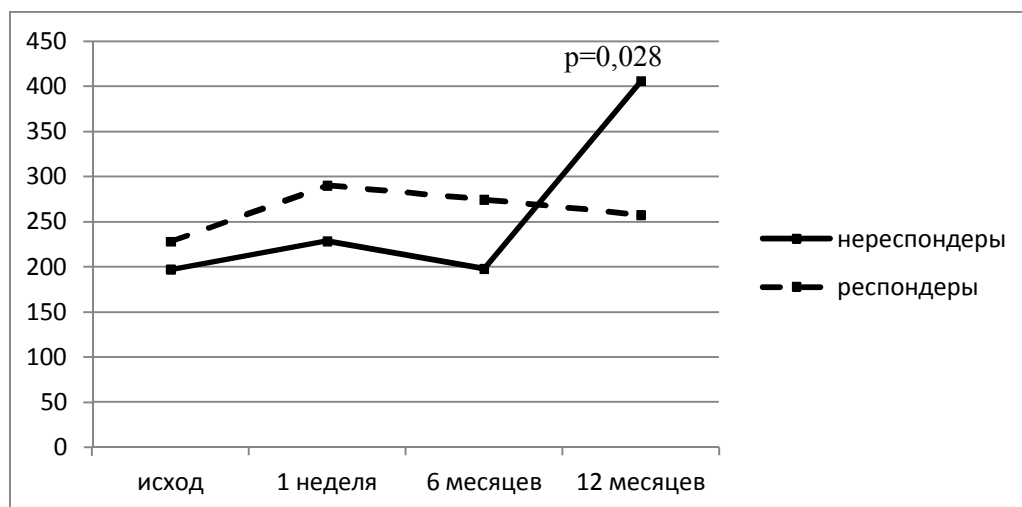


Рисунок 22 – Динамика норметанефрина у нереспондеров и респондеров после РД

При этом статистически большие значения метанефрина, нерметанефрина в динамике отмечены у нереспондеров к окончанию наблюдения, однако, в пределах лабораторной нормы. Объем выделенной мочи увеличился в обеих группах, статистически значимо для респондеров и близко к значимому уровню различий у нереспондеров (рисунок 23).

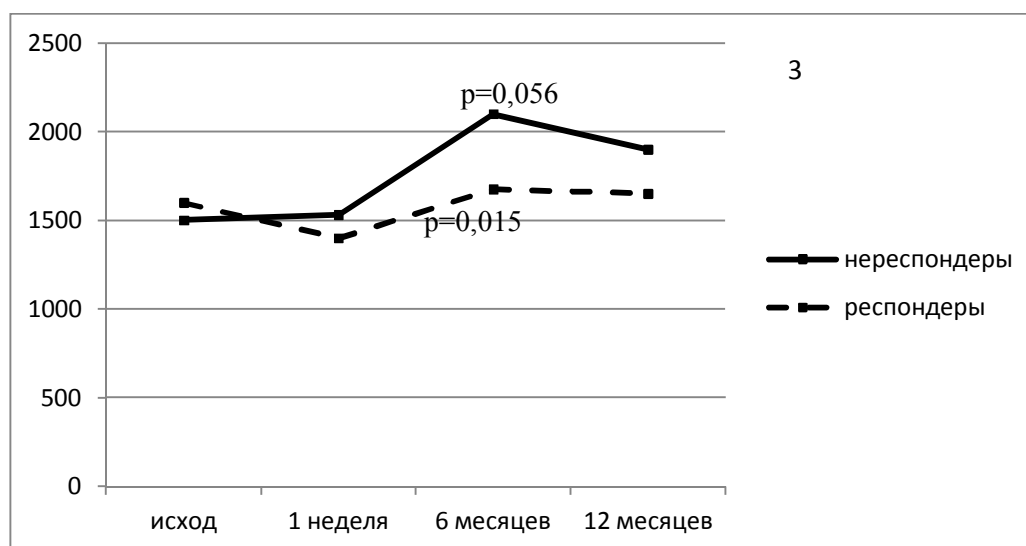


Рисунок 23 – Динамика объема выделенной мочи у нереспондеров и респондеров после РД

3.5 Изучение связи особенностей вариабельности артериального давления и структурных изменений миокарда

При анализе целой группы по показателю вариабельности суточного САД удалось выделить группу пациентов с повышенной вариабельностью (более 15 мм рт. ст., $19,8 \pm 3,2$ мм рт. ст) в количестве 55 человек (2 группа), и вариабельностью, соответствующей норме (менее 15 мм рт. ст, $n=28$), равной $12,8 \pm 1,7$ мм рт. ст. При этом в процессе динамического наблюдения отмечено, что количество пациентов с высокой вариабельностью САД за сутки неуклонно снижается и к году наблюдения составляет уже 32 человека ($19,3 \pm 2,9$ мм рт. ст) против 35 человек с ее нормальными значениями ($12,9 \pm 1,7$ мм рт. ст) (рисунок 25).

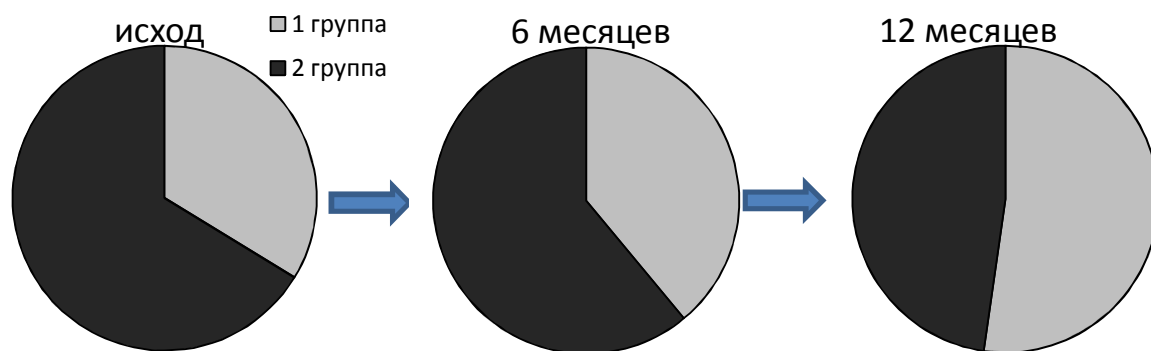


Рисунок 25 – Динамика количества пациентов
с повышенной вариабельностью САД после РД

Значительно большие значения САД ($166,6 \pm 17,1$ мм рт. ст. и $179,8 \pm 23,2$ мм рт. ст., $p=0,009$) и ДАД ($94,5 \pm 14,2$ мм рт. ст. и $103,4 \pm 16,4$ мм рт. ст., $p=0,016$) выявлены у пациентов 2 группы в исходе наблюдения, сохраняющиеся вплоть до 6-месячного этапа и составляющие для САД ($141,4 \pm 16,4$ мм рт. ст. и $151,9 \pm 20,6$ мм рт. ст., $p=0,024$). Через 12 месяцев после РД значения стали сопоставимы как для САД ($140,3 \pm 18,1$ мм рт. ст. и $146,8 \pm 17,0$ мм рт. ст., $p=0,140$), так и для ДАД ($82,8 \pm 15,7$ мм рт. ст. и $86,4 \pm 11,4$ мм рт. ст., $p=0,279$). Динамический анализ показателей установил, что значимо лучший регресс САД и ДАД выявлен у пациентов 2 группы через 1 неделю после РД ($23,1 \pm 17,5 / 10,4 \pm 16,7$ мм рт. ст. и $35,4 \pm 27,0 / 18,4 \pm 16,6$ мм рт. ст., $p=0,04$) и близко к значимому уровню различий для САД через месяц по результатам «офисных» измерений ($14,0 \pm 20,5$ и $26,8 \pm 27,9$ мм рт. ст., $p=0,069$).

Отмечено, что пациенты группы высокой вариабельности АД демонстрируют большую толщину ЗСЛЖ ($12,6 \pm 1,6$ мм и $13,6 \pm 2,4$ мм, $p=0,041$) в исходе наблюдения, чем пациенты сравниваемой группы. Вместе с тем, во второй группе отмечен больший регресс ГЛЖ, статистически значимый для показателей толщины стенок, ММЛЖ и ИММЛЖ через 6 месяцев и близкий к значимому уровню различий для толщины ЗСЛЖ через 12 месяцев после РД (таблица 32). Результаты по динамике показателей ЭхоКГ носят значимый характер независимо от наличия или отсутствия в группе пациентов без исходной ГЛЖ.

Таблица 32 – Сравнительная характеристика динамики показателей ЭхоКГ у пациентов с нормальной и повышенной вариабельностью САД

Показатель	1 группа М±SD	2 группа М±SD	P
ΔММЛЖ 6 мес, г	-13,4±39,4	10,3±52,5	0,046
ΔИММЛЖ 6 мес, г/м ²	-7,5±19,2	4,3±24,6	0,035
ΔМЖП 6 мес, мм	-0,3±1,2	0,4±1,6	0,035
ΔЗСЛЖ 6 мес, мм	-0,4±1,0	0,4±1,5	0,018
ΔММЛЖ 12 мес, г	2,8±47,5	17,2±65,2	0,351
ΔИММЛЖ 12 мес, г/м ²	-0,2±21,9	7,8±30,6	0,269
ΔМЖП 12 мес, мм	0,5±1,8	0,2±1,8	0,624
ΔЗСЛЖ 12 мес, мм	-0,5±1,4	0,2±1,5	0,050
Примечание. ΔММЛЖ – динамика массы миокарда левого желудочка; ΔИММЛЖ – динамика индекса массы миокарда левого желудочка; ΔМЖП – динамика размеров межжелудочковой перегородки; ΔЗСЛЖ – динамика размеров задней стенки левого желудочка			

У пациентов с высокой вариабельностью по данным внутригруппового анализа снижение ММЛЖ отмечается на всех сроках наблюдения. Однако, статистическая значимость выявлена лишь при исключении пациентов с исходной ГЛЖ. В противном случае, в общей группе пациентов регресс ГЛЖ носит близкий к значимому уровню различий характер. Помимо этого прослеживается тенденция к снижению и других показателей, отражающих ГЛЖ. Среди них ИММЛЖ на всех этапах наблюдения и МЖП через 6 месяцев после РД (15,1±3,1 мм и 14,5±2,5 мм, p=0,079). Улучшение глобальной систолической функции ЛЖ также носило близкий к достоверному характер (66,4±5,2% и 68,2±5,7%, p=0,070) (таблица 33).

Изменения в группе пациентов с нормальной вариабельностью оказались прямо противоположными. Через 6 месяцев после РД отмечено прогрессирование ГЛЖ, что отразилось в увеличении значений ММЛЖ и ИММЛЖ. Помимо этого увеличилась и толщина ЗСЛЖ. Несмотря на это, уже через 12 месяцев после РД значения вышеперечисленных показателей стали сопоставимы с исходными.

Исключение составила толщина МЖП, значения которой стали заметно ниже исходных ($14,4 \pm 2,0$ мм и $13,6 \pm 1,2$ мм, $p=0,061$) (таблица 34).

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

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

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

Показатель	Исход $M \pm SD$ (n=22)	6 месяцев $M \pm SD$ (n=21)	p
ИММЛЖ, г/м ²	$131,3 \pm 23,3$	$139,5 \pm 30,9$	0,048
ММЛЖ, г	$268,9 \pm 56,9$	$285,4 \pm 65,2$	0,064
ЗСЛЖ, мм	$12,8 \pm 1,7$	$13,2 \pm 1,6$	0,028
Примечание. ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ЗСЛЖ – задняя стена левого желудочка			

Вместе с тем, и результаты МРТ сердца с контрастированием в целом не противоречат полученным выше данным. Несмотря на отсутствие межгрупповых различий, лучший и статистически достоверный регресс патологических изменений отмечен во 2-й группе. Так, уже через 6 месяцев после РД общий объем накопленного парамагнетика у пациентов с высокой вариабельностью значительно ниже исходного. ММЛЖ в эти сроки также имела также меньшие значения, сохраняющиеся и к окончанию наблюдения (таблица 36). В группе сравнения положительная динамика не коснулась ни одного из изучаемых

показателей, значения которых остались сопоставимы с исходными на всех сроках обследования (таблица 35).

Таблица 35 – Динамика показателей МРТ сердца с контрастированием в 1 группе в динамике наблюдения

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

Таблица 36 – Динамика показателей МРТ сердца с контрастированием во 2 группе в динамике наблюдения

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

4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты исследования ЭПОХА-2007 гласят, что в европейской части России заболеваемость АГ регистрировалась на 2007 год у 33,8% у мужчин и 43,3% у женщин [3]. Несмотря на увеличение информированности пациентов Сибирского Федерального округа (г. Томск) об уровне своего АД, в сравнении с данными 1996 года [21] распространенность АГ на 2013 год по данным исследования ЭССЕ РФ-2012 оставалась по-прежнему высокой и составила 48,6% у мужчин и 38,4% у женщин [17]. Вместе с тем, на фоне антигипертензивной терапии достичь целевых значений АД удалось лишь у 28,2% мужчин и 44,9% женщин. Увеличение частоты контроля АД у пациентов с АГ на фоне антигипертензивной терапии на настоящий момент является одной из ведущих задач. И обусловлено это, прежде всего, связью снижения АД с подавлением риска фатальных осложнений. Доказанный факт, что повышение САД на каждые 20 мм рт. ст., а ДАД на 10 мм рт. ст. приводит к двукратному повышению риска развития сосудистых осложнений, а также случаев смерти от ИБС [31], а снижение его значений напрямую связано с уменьшением риска мозговых инсультов на 36%, а сердечно-сосудистых событий в целом до 55 случаев на 1000 [167].

По данным ряда исследований среди всех пациентов, получающих антигипертензивную терапию, распространенность резистентной АГ составляет от 5 до 15% и продолжает неуклонно расти с течением лет [155, 210, 243]. Этому способствует не только повышение выявляемости пациентов с резистентной АГ, но и неуклонный рост факторов риска и состояний, сопряженных с ее резистентным характером, таких как ожирение, злоупотребление поваренной солью и алкоголем, ГЛЖ, СД, ХБП и кардиоваскулярная патология [63, 196, 210]. Сопряженность крайне высокого риска осложнений у пациентов с АГ, а также проблема резистентности к проводимой терапии делают этот вопрос актуальным вот уже не одно десятилетие [27]. Хорошо изученным и доказанным является факт сравнительно более высокого риска сердечной недостаточности, мозговых

инсультов, заболеваний периферических артерий, неблагоприятных исходов ХБП у пациентов с АГ, резистентной к медикаментозной терапии, против пациентов с контролируемым течением АГ [59, 241].

В 2013 году начался активный поиск предикторов эффективности РД, толчком к которому послужил ряд исследований, в которых антигипертензивный ответ у пациентов с АГ, резистентной к медикаментозной терапии, на проведение процедуры денервации почечных артерий был неоднозначным и неоднородным среди группы. Так, в качестве факторов, предопределяющих антигипертензивный эффект РД, озвучены исходно высокие цифры «офисного» САД [211], количество принимаемых антигипертензивных препаратов, использование антагонистов альдостерона, ИМТ [159], анатомические особенности почечных артерий и технические аспекты процедуры денервации (количество РЧ-аблаций), возраст [158, 161, 205]. Однако, даже перечень выявленных факторов, влияющих на эффективность РД, не дает возможности в полной мере предопределить эффект лечения, а потому, актуальность этой проблемы не угасает.

Вместе с тем, научный интерес прикован не только к вопросу антигипертензивного ответа на вмешательство, но и метаболическим, кардиопротективным и антиаритмическим эффектам [87], а также вопросам безопасности, как в краткосрочном, так и отдаленном периодах наблюдения. Известный факт, что наличие ГЛЖ у гипертоников само по себе является независимым фактором риска развития ФП и сердечной недостаточности, а также самостоятельным предиктором ВСС, обуславливая повышение риска нежелательных исходов в 2–4 раза по сравнению с пациентами без ГЛЖ [60, 138, 189]. Именно поэтому немаловажным является вопрос изучения кардиопротективной эффективности РД, а также выявления факторов, способных предопределить выраженность органных эффектов.

Между тем, попытки выявить предикторы кардиопротективной эффективности в литературе являются единичными. В публикации 2015 года в качестве фактора, влияющего на регресс ММЛЖ, заявлена исходная толщина стенок ЛЖ [160].

Поэтому целью нашего исследования явилось изучение особенностей кардиальных изменений у пациентов с резистентной АГ и динамики их изменений под влиянием РД.

Обращаясь к оценке антигипертензивной эффективности, следует сказать, что данные нашего наблюдения не разнятся с таковыми у авторов других исследований и констатируют неоспоримую эффективность РД в отношении АГ. Годовое наблюдение после РД, в исходе которого было отмечено преобладание 2 и 3 степени АГ (47,6% и 31,0% соответственно), позволило не только выявить достоверное уменьшение количества пациентов с крайне тяжелыми формами АГ через 6 (6,5%) и 12 (4,3%) месяцев, но и отследить прогрессирующее от 6 месяцев к окончанию наблюдения увеличение количества нормотоников с 37,7% до 43,4%. Данные многочисленных публикаций, посвященных этому вопросу, не являются разноречивыми и гласят о неоспоримом влиянии процедуры РД на уровень АД [61, 97, 111, 204].

Преимущества в достижении антигипертензивного эффекта у пациентов, подвергнутых РД, над пациентами, получающими комбинированную антигипертензивную терапию, подтверждены и в исследовании DENERHTN [153]. Более того, оправданность включения в исследование пациентов с уровнем САД менее 160 мм рт. ст. (но не менее 140 мм рт. ст.) на фоне соответствующей антигипертензивной терапии также имеет научное обоснование [95]. Исходно более высокие значения АД по результатам «офисных» измерений в сравнении с амбулаторными данными объясняются наличием эффекта «белого халата» среди когорты пациентов, резистентных к медикаментозной антигипертензивной терапии. Имеющееся влияние процедуры РД в отношении устранения данного эффекта было подробно описано в научных трудах Пекарского С.Е., где объяснением этому факту в исходе наблюдения послужила гипотеза об изолированной активации альфа 1 адрено-рецепторов гладко-мышечных клеток сосудов в условиях гиперволемии на момент измерений АД врачом [14]. Так и в нашем исследовании, при наличии значимых отличий между «офисными» и амбулаторными измерениями до проведения РД, отмечалось отсутствие таковых

уже через неделю после процедуры с сохранением эффекта вплоть до окончания наблюдения. Таким образом, становится объяснимой меньшая динамика АД по данным СМАД, составившая от 1 недели к 12 месяцам после РД соответственно запланированным этапам $11,9 \pm 16,9 / 5,6 \pm 11,8$ мм рт. ст., $7,5 \pm 20,3 / 3,7 \pm 10,7$ мм рт. ст., $13,3 \pm 17,4 / 7,6 \pm 9,9$ мм рт. ст. и $14,3 \pm 19,1 / 9,1 \pm 15,9$ мм рт. ст. ЧСС в нашем исследовании также достоверно снизилась, преимущественно, за счет дневных значений, что подтверждается данными амбулаторного мониторингирования, в меньшей мере «офисными» измерениями. Антигипертензивный ответ в группе пациентов, подвергнутых РД, был разнородным. Так, традиционно, в зависимости от динамики «офисного» САД (<10 мм рт. ст. и ≥ 10 мм рт. ст.) все пациенты разделились на 2 группы: нереспондеры и респондеры. Количественно их соотношение через 1 неделю, 1, 6 и 12 месяцев соответственно срокам обследования составило 15,2%/84,8%, 32,8%/67,2%, 23,4%/76,6% и 23,2%/76,8%.

Анализируя суточную кривую АД по результатам СМАД, следует отметить преобладание среди пациентов с резистентной АГ нарушений по типу «non-dipper» (50,6%), что согласуется с данными публикаций de la Sierra [74]. Проведение РД никак не отразилось на изменении суточной кривой АД с сохранением в динамике наблюдения сопоставимого числа пациентов с нарушениями суточного ритма, которое составило 74,7% в исходе и 73,5% через 12 месяцев после РД.

По данным амбулаторного мониторингирования АД отмечено достоверное снижение вариабельности АД (САД, ДАД, ПАД) и ЧСС к окончанию наблюдения, преимущественно, за счет изменений дневного периода измерений, что оказалось существенным в отношении нормализации исходно повышенных значений вариабельности САД и объяснимо преобладанием активности СНС в дневное время суток. В исходе наблюдения отмечалось доминирование числа пациентов с повышенной вариабельностью САД за сутки ($n=55$), количество которых через 12 месяцев после РД заметно сократилось до 32 человек против 35 с нормальными ее значениями за сутки. Между тем, по данным исследования ASCOT вариабельность АД признана независимым фактором риска развития

инсульта и коронарных осложнений [52, 175], а медикаментозное снижение вариабельности связано с уменьшением риска развития коронарных событий и инсульта на 14% и 23% соответственно [28]. Значения исходного АД, полученные путем «офисных» измерений, превалировали в группе пациентов с повышенной вариабельностью, демонстрируя в динамике наблюдения значимо лучший антигипертензивный эффект в сравнении с группой пациентов с нормальными значениями вариабельности САД вплоть до 12 месяцев после РД. Таким образом, различий в конечных значениях АД в сравниваемых группах уже не было. Наличие параллелизма между повышением АД и его вариабельностью, изученное ранее [49], объясняют сравнительно более выраженную АГ у пациентов с повышением вариабельности суточного САД. В тоже время, очевидно, что этот процесс опосредован через повышение активности САС. А лучший гипотензивный ответ во 2 группе пациентов оправдан не только исходно более высокими значениями АД, являющихся самостоятельным предиктором лучшей антигипертензивной эффективности процедуры, но и, вероятно, более высоким уровнем активности САС, являющейся мишенью для РД.

Данные ЭхоКГ, полученные после обследования изучаемой нами популяции больных на всех сроках наблюдения, позволяют констатировать, что, несмотря на стойкое длительное повышение АД на фоне приема комбинированной терапии, ГЛЖ удалось документировать у 83,3% пациентов, что согласуется с данными литературы о распространенности ГЛЖ среди пациентов с резистентной АГ (от 55% до 91%) [194, 207]. И, несмотря на отсутствие достоверного регресса ЭхоКГ показателей, уже через 6 месяцев эффект снижения ММЛЖ под влиянием РД отмечен у 43,4% больных, а к году уже у 54,4%. На основании отсутствия исходной ГЛЖ у 16,7% больных, общая выборка пациентов была подвергнута делению на две группы: 1 группу составили пациенты без исходной ГЛЖ (n=13), 2 группа состояла из пациентов с исходно имеющейся ГЛЖ (n=71). Проведенный статистический анализ во 2 группе позволяет констатировать, что РД приводит к стойкому регрессу ММЛЖ при наличии исходных изменений уже через 6 месяцев на 4,4% с прогрессирующим

нарастанием эффекта до окончания наблюдения, где отмечено статистически значимое сокращение ММЛЖ уже на 8,5% ($p=0,015$). Уменьшение МЖП в аналогичные сроки составило 2,0% и 4,9% ($p=0,049$), а ИММЛЖ 3,0% и 6,9% ($p=0,02$) соответственно. Данный эффект, безусловно, имеет прогностически благоприятное влияние, учитывая тот факт, что ГЛЖ рассматривается как независимый предиктор ВСС [138], а результаты многочисленных крупных исследований доказывают влияние регресса ГЛЖ на снижение риска кардиоваскулярной заболеваемости и смертности независимо от антигипертензивного эффекта [40, 174, 187, 188, 189]. Немаловажным эффектом РД в группе пациентов с исходной ГЛЖ следует считать и улучшение систолической функции ЛЖ на 1,4% ($p=0,063$) с сокращением его КСР на 1 мм ($p=0,054$). В обследуемой нами выборке пациентов отсутствовали представители с нарушением глобальной систолической функции ЛЖ, в связи с чем, изменения ФВ в пределах нормальных значений для них, безусловно, оказались незначимы. Вместе с тем, улучшение систолической функции ЛЖ может иметь благоприятное влияние в определенной когорте пациентов. В литературе имеются данные об изучении данного эффекта прицельно в группе больных с ХСН с соответствующей симптоматикой. Улучшение систолической функции ЛЖ, связанное с достоверным повышением ФВ, влияние на конечные точки у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ, а также улучшением клинической симптоматики у пациентов с сердечной недостаточностью, подвергнутых процедуре РД, дает возможность высказывать предположения о многогранности эффектов процедуры, первоначально направленной на борьбу с резистентной АГ [86, 203]. Помимо этого, имеются публикации о гистологическом подтверждении препятствия процессам ремоделирования под влиянием РД за счет регресса фиброза миокарда, как желудочков, так и предсердий у спонтанно гипертензивный крыс [45].

В группе сравнения, отличающейся отсутствием исходной ГЛЖ, не только не удалось выявить снижения показателей, но, более того, через 12 месяцев после РД был зарегистрирован статистически значимый рост ММЛЖ на 39,9 г ($p=0,02$),

увеличение толщины МЖП на 1,2 мм ($p=0,08$), увеличение ИММЛЖ на 20,5 г/м² ($p=0,001$) и КСР на 2,5 мм ($p=0,055$). Важно, что из 13 пациентов без исходной ГЛЖ, несмотря на адекватный антигипертензивный ответ на РД, у 3 отмечен прирост ИММЛЖ до значений, соответствующих критериям ГЛЖ через 6 месяцев и у 7 пациентов через 12 месяцев. Впрочем, попытки изучения кардиопротективной эффективности РД у пациентов без исходной ГЛЖ были предприняты в исследовании 2016 года, где сравнительный анализ был выполнен на небольшой группе резистентных гипертоников ($n=45$). В группе пациентов без исходной ГЛЖ ($n=19$) не было получено значимых изменений, в то время как у пациентов с исходной гипертрофией ($n=26$) отмечался статистически значимый регресс с улучшением диастолической и глобальной систолической функции ЛЖ [178]. Полученные нами результаты невозможно расценивать однозначно, поскольку снижение кардиоваскулярного риска, обусловленное антигипертензивным ответом на РД, компенсируется появлением и нарастанием ГЛЖ у этих пациентов. В связи с чем, изучение этого вопроса требует дальнейшего анализа с отслеживанием отсроченных результатов ЭхоКГ. Диастолическая функция ЛЖ в общей группе пациентов до РД была нарушена в подавляющем большинстве с преобладанием пациентов с 1 типом нарушений. Показатели диастолической функции ЛЖ не претерпели значимых изменений в динамике наблюдения, тем не менее, через 6 месяцев улучшение диастолической функции отмечено у 20,3% больных, а через год у 35,8%.

Возвращаясь к поиску возможных факторов, влияющих на выраженность кардиопротективного эффекта, был проведен корреляционный анализ, в ходе которого нами было установлено, что выраженность регресса напрямую определяется исходной величиной ММЛЖ. А вместе с тем, влияний антигипертензивного эффекта на обратное развитие процессов ремоделирования выявлено не было, таким образом, процесс обратного развития ГЛЖ является самостоятельным эффектом РД.

Ко всему прочему, было установлено, что способность к регрессу кардиальных изменений ослабевает с возрастом, и выражена наиболее значимо

среди пациентов до 55–60 лет. Полученные данные не противоречат результатам имеющихся научных трудов, посвященных этому вопросу [94].

Интересно, что при исходно более высокой распространенности ГЛЖ среди гипертоников женского пола, динамика показателей ГЛЖ среди них после проведенной РД была хуже. Более выраженный регресс получен при проведении анализа в группе мужской гендерной принадлежности в сравнении с лицами женского пола в возрастной категории до 55 лет по показателям Δ ММЛЖ ($56,3 \pm 86,4$ г и $11,1 \pm 39,0$ г, $p=0,070$) и Δ ИММЛЖ ($26,4 \pm 40,6$ г/м² и $4,1 \pm 19,2$ г/м², $p=0,060$) через 12 месяцев после РД.

Для изучения специфики кардиальных изменений дополнительно был проведен анализ в группах, образованных в соответствии с выраженностью антигипертензивного ответа на РД: 1 группа – нереспондеры, 2 группа респондеры. Убедительный значимый регресс миокардиальных изменений по данным ЭхоКГ получен при анализе в группе респондеров при исключении пациентов без исходной ГЛЖ. Регресс через 12 месяцев относительно исхода составил для ММЛЖ 8,9%, ИММЛЖ 7,6%, МЖП 3,4%, КСР 4,6%. Вместе с тем, ФВ ЛЖ выросла на 3,5% к окончанию наблюдения. В группе нереспондеров регресса ГЛЖ наблюдать не удалось, имелась только тенденция к сокращению КДР к окончанию наблюдения на 1,9% ($p=0,056$).

Предпринимая попытки анализа особенностей кардиопротективного эффекта в зависимости от различных факторов, удалось установить, что у пациентов с повышенной вариабельностью до РД при исходно сопоставимых значениях ММЛЖ, ИММЛЖ и МЖП толщина ЗСЛЖ была на 7,4% выше ($p=0,041$). При проведении сравнительного анализа удалось выявить, что значимо лучший регресс ГЛЖ под влиянием РД отмечается в группе пациентов с повышенной вариабельностью лишь через 6 месяцев, в то время как к окончанию наблюдения группы были сопоставимы по выраженности кардиопротективного эффекта. Преимущество у пациентов 2 группы сохранилось лишь по регрессу толщины ЗСЛЖ ($-0,5 \pm 1,4$ мм и $0,2 \pm 1,5$ мм, $p=0,050$). Вместе с тем, влияние вариабельности на выраженность исходного кардиального поражения, а также его

регресс в корреляционном анализе установить не удалось. Не противоречат этому и данные исследований, проведенных на количественно не обширных когортах [51]. Между тем, данные крупного метаанализа подтверждают наличие слабой корреляции между вариабельностью суточного САД и значениями ИИМЛЖ [71].

Новым подходом в выявлении патологии миокарда стало применение отсроченного контрастирования в МРТ. Это позволяет не только визуализировать зоны трансмурального поражения при инфаркте миокарда и их объём, но и выявлять субэндокардиальное повреждение, недоступное для верификации рутинными диагностическими методиками. Большой опыт при использовании контраст-усиленной МРТ получен у больных инфарктом миокарда, где удается оценить объем повреждения и жизнеспособность сердечной мышцы [30]. По количеству выявленных субэндокардиальных инфарктов метод МРТ превзошел позитронно-эмиссионную томографию на 13% [69], доказав большую чувствительность в визуализации мелкоочаговых субэндокардиальных повреждений [213]. Использование отсроченного контрастирования в методике МРТ позволяет достичь убедительных результатов и у пациентов с исходно интактными крупными коронарными артериями с верификацией зон субэндокардиального накопления препарата. Это дает возможность не только произвести своевременную коррекцию медикаментозной терапии, но и предотвратить развитие сердечно-сосудистых осложнений [77]. Свое применение методика нашла и среди пациентов с клапанной патологией. Был разработан новый методический подход к выявлению миокардиального поражения у пациентов со стенозом аортального клапана [22]. Это позволило изучить особенности миокардиального повреждения в обследуемой когорте, выявить очаги субэндокардиального накопления парамагнетика и их регресс после хирургической коррекции аортального стеноза, а также изучить их связь с выраженностью исходной ГЛЖ. По данным научных публикаций использование методики МРТ сердца с отсроченным контрастированием дает возможность отслеживать уже и послеоперационно изменение объема поражения

субэндокарда, позволяя, таким образом, определять показания к репротезированию аортального клапана [22]. В более раннем исследовании японских ученых была установлена взаимосвязь выраженности субэндокардиального повреждения со степенью тяжести аортального стеноза [223].

Не меньший интерес, безусловно, представляет и категория больных с АГ, среди которых распространенность ГЛЖ достигает 20%. Доказанное снижение коронарного резерва у пациентов с подтвержденной АГ даже при отсутствии ГЛЖ [70] представляет научный интерес в выявлении микроваскулярных повреждений у данной категории больных. Выявлено, что у 45% гипертоников, при отсутствии атеросклеротического поражения эпикардиальных артерий, имеются зоны субэндокардиального поражения [33].

В нашем исследовании метод МРТ сердца с отсроченным контрастированием был применен у 35 пациентов. Важно, что по результатам нативных изображений ММЛЖ, полученная по данным МР исследования, оказалась меньше таковой при ЭхоКГ ($254,5 \pm 89,9$ г и $277,0 \pm 87,3$ г, $p=0,06$). Следует уточнить, что ИМТ среди пациентов, подвергнутых МРТ, соответствовал ожирению 1 степени ($33,5 \pm 5,3$ кг/м²) что, вероятно, вносит погрешности в точность данных, полученных путем трансторакальной ЭхоКГ. Ко всему прочему, неоднократно научно доказано, что, несмотря на большую доступность и рутинность ЭхоКГ, точность и специфичность метода МРТ все же сравнительно выше. Доказательством этому служит не только ряд исследований [66, 68, 124], но и внесение метода МРТ в перечень рекомендуемых РКО диагностических процедур для пациентов с АГ, резистентной к медикаментозной терапии. Под влиянием РД ММЛЖ доказано снижается через 12 месяцев по сравнению с исходом на 18,4% ($p=0,008$). Ко всему прочему, регресс ММЛЖ был независим от исходных значений АД и их динамики, а определялся выраженностью исходных изменений миокарда ($r=-0,49$, $p=0,02$). Другими словами, чем выше была исходная ММЛЖ, тем более выражен был ее регресс. Аналогичные данные были описаны группой немецких ученых, которые документировали регресс ГЛЖ и

независимость кардиопротективного эффекта от снижения АД у пациентов резистентной АГ через 6 месяцев после РД [81].

При отсутствии клинически значимого атеросклероза крупных коронарных артерий, воспалительных заболеваний миокарда и перенесенного инфаркта у всех пациентов в нашем исследовании, подвергнутых МРТ сердца с контрастированием, были документированы зоны патологического накопления парамагнетика в субэндокардиальных слоях с величиной суммарного включения $2,1 \text{ см}^3$ [1,3; 3,2], но не более $1/3$ толщины миокарда ЛЖ. Под влиянием РД наблюдался отчетливый достоверный регресс зон патологического включения препарата, с сохранением и прогрессированием положительного эффекта вплоть до 12 месяцев после транскатетерного лечения ($1,23 \text{ см}^3$ [0,65–2,3], $P=0,008$).

Обсуждая генез субэндокардиального повреждения у пациентов с АГ, резистентной к медикаментозной терапии, следует вспомнить аспекты нормальной физиологии, согласно которой к числу основных факторов, влияющих на величину коронарного кровотока, относят перфузионное давление и общее сопротивление коронарных артерий, в большей мере складывающееся из сопротивления резистивных коронарных артерий, чем крупных эпикардиальных, в частности, при отсутствии патологии последних, ограничивающей их проходимость [19, 222]. Учитывая, что на долю суммарной длины эпикардиальных артерий приходится лишь 5–10% от общей длины коронарного русла, особая роль в обеспечении адекватного коронарного кровотока отводится интрамуральным артериям, артериолам и капиллярам, диаметр которых составляет менее 500 мкм и не позволяет их визуализировать традиционными методами диагностики патологии коронарного русла [37]. Вместе с тем, на долю артериол в обеспечении общего коронарного сопротивления приходится 50–60%, в то время как вклад капилляров, венул и мелких артерий составляет 40–50% суммарно [149]. В свою очередь, величина перфузионного давления определяется диастолическим давлением в аорте и внутримиекардиальным напряжением. Учитывая отсутствие в обследуемой нами когорте больных с патологией аортального клапана и других состояний, влияющих на диастолическое давление в аорте, внимание следует уделить механизмам повышения

внутримиокардиального напряжения. В первую очередь, это ГЛЖ, выявленная у подавляющего большинства обследованных нами пациентов до РД. К компонентам, влияющим на повышение внутримиокардиального напряжения, следует отнести и имеющееся нарушение диастолической функции ЛЖ в обследуемой когорте, повышение КДД с увеличенной преднагрузкой, что неотвратно ведет к снижению перфузионного давления. Учитывая большую уязвимость субэндокардиальной микроциркуляторной сети, возникновение нарушений коронарного кровотока и зон повреждения в условиях неуклонно растущей ММЛЖ неизбежно [180]. Неоспоримое значение в каскаде кардиального поражения играет и снижение способности коронарных артерий к вазодилатации под влиянием нейрогуморальных, эндотелиальных и метаболических факторов. У пациентов с АГ и ГЛЖ в противопоставление гипертоникам без ГЛЖ дополнительную опасность представляет повышение нижних границ диапазона перфузионного давления, в пределах которого происходит адекватная ауторегуляция коронарного кровотока [244].

Нами впервые было установлено, что начальная выраженность субэндокардиального повреждения коррелирует с регрессом патологического включения парамагнетика, определяя, таким образом, кардиопротективный эффект. Интересным, но, в тоже время, патофизиологически обоснованным, представляется тот факт, что регресс зон субэндокардиального повреждения прямо пропорционален выраженности антигипертензивного эффекта после РД. Статистически значимые корреляции документированы для группы респондеров. Наряду с достоверным снижением ММЛЖ, снижение АД в данной группе пациентов, безусловно, создает благоприятные условия для снижения внутримиокардиального напряжения, роста перфузионного давления и частичного восстановления кровотока в субэндокардиальных зонах. Понятен и факт отсутствия должного снижения объема накопления парамагнетика в миокарде нереспондеров к окончанию наблюдения. Но, несмотря на низкий антигипертензивный ответ на проведение РД в данной группе, через 6 месяцев после вмешательства зона субэндокардиального повреждения все же несколько сократилась в объеме без пролонгации эффекта на дальнейший этап. Интерес

представляет и выявленный факт отсутствия взаимосвязи регресса ММЛЖ и объема участков субэндокардиального повреждения. Это свидетельствует о независимом вкладе РД в изучаемые кардиальные эффекты.

Важно, что, несмотря на различия в абсолютных значениях ММЛЖ, полученных двумя методиками (ЭхоКГ и МРТ сердца с контрастированием), результаты не имеют принципиальных разночтений ни в одном из разделов статистического анализа данных.

Для заданной возрастной категории младше 55 лет, как и по данным ЭхоКГ, лучший регресс ММЛЖ достигнут у мужчин в сравнении с женщинами через 6 месяцев после РД. Более того, показано, что пациенты мужского пола достигают регресса ММЛЖ в более ранний период после инвазивного лечения, сохраняя преимущество от 6 месяцев (11,9%) вплоть до окончания наблюдения (22,8%) над пациентами женского пола по показателям регресса ремоделирования ЛЖ (6,7% и 15,7% соответственно). Этот факт уже находил ранее научное подтверждение при сравнении регресса ГЛЖ по данным МРТ сердца в группах двух гендерных принадлежностей на фоне антигипертензивной терапии ($P = 0,001$) [101].

Нами впервые было установлено, что под влиянием РД в группе пациентов нереспондеров также наблюдается статистически значимое сокращение ММЛЖ, несмотря на отсутствие должного антигипертензивного эффекта, причем последний не имеет влияния на регресс кардиальных изменений ни в одной из анализируемых групп. Объем субэндокардиального повреждения значительно не изменился и даже через 12 месяцев после РД остался сопоставим с исходными данными, в то время как в группе респондеров уже через 6 месяцев отмечено значимое снижение объема включения на 23,1%, а через 12 месяцев объем поражения сократился более чем наполовину (56,8%). В группе респондеров после РД уменьшение ММЛЖ было статистически значимым через 6 месяцев и продолжало нарастать вплоть до окончания наблюдения. Таким образом, РД оказывает изолированный самостоятельный кардиопротективный эффект, касающийся не только ГЛЖ, но и состояния систолической и диастолической функции ЛЖ, а также предупреждения кардиальных осложнений, не ассоциированных с патологической непроходимостью коронарного русла.

Полученные данные уникальны и, безусловно, требуют дальнейшего изучения на большем количестве пациентов. Не исключено, что это позволит расширить показания для РД и сделать возможным ее использование у пациентов с выраженной ГЛЖ при отсутствии АГ.

Фактором, коррелирующим с динамикой ГЛЖ, явился исходный пульс, определенный путем «офисных» измерений. Связь интерпретирована как умеренная положительная для ЗСЛЖ и слабая для ММЛЖ и ИММЛЖ.

Обсуждению состояния ВНС у пациентов с АГ уже посвящено большое количество исследований, тем не менее, наблюдение за изменением активности САС у пациентов с резистентной АГ на фоне терапии активно продолжается. Исследования, посвященные этому вопросу дают в своем большинстве однозначный ответ на этот вопрос: под влиянием РД состояние гиперактивации СНС у пациентов с резистентной АГ значительно снижается. Это факт подтверждается различными методиками регистрации состояния активности ВНС. Так, доказан исходно более высокий уровень ЧСС у резистентных гипертоников, как по амбулаторному, так и по «офисному» измерению [186], а также его снижение под влиянием РД независимо от присутствия в терапии В-адреноблокаторов [199, 200, 230], снижение вариабельности ритма сердца и АД [49], исходно повышенного уровня норэпинефрин спил-овера [227] и его снижение в крови после РД [61], снижение нейропептида Y [150]. О более высоком уровне симпатической активности у пациентов с резистентной АГ, сопряженной с ГЛЖ, против пациентов той же патологии без ГЛЖ свидетельствуют данные исследования, проведенного в 2016 году у 64 пациентов [194].

Наши попытки оценить изменение активности ВНС у пациентов под влиянием РД привели к получению следующих результатов: при отсутствии данных об исходной гиперактивации САС уже через 6 месяцев после РД по результатам СМЭКГ отмечено статистически достоверное снижение показателей SDNN и SDANN-I с сохранением близкого к значимому снижения к окончанию наблюдения. Кроме того, среди мужской половины пациентов с резистентной АГ после РД зарегистрировано достоверное снижение частотного отношения LF/HF

за счет статистически значимого увеличения высокочастотного компонента. Однако, корреляции между показателями ХМЭКГ и динамикой АД проследить не удалось, несмотря на факт лучшего регресса АД у лиц мужского пола.

Анализ концентрации меткатехоламинов в суточной моче до проведения РД также не выявил отклонений от лабораторной нормы, что объяснимо отсутствием вторичных форм АГ. Вместе с тем, объем выделенной мочи, определяемый в рамках анализа, вырос статистически значимо через 12 месяцев после РД. Эффект прироста диуреза опосредован через нарушение импульсации с альфа 1- адренорецепторов с гладкомышечных клеток почечных артерий с увеличением почечного кровотока и альфа 1б-адренорецепторов проксимальных канальцев почек с уменьшением реабсорбции натрия и воды. Безусловно, механизм увеличения диуреза и частичное устранение эффекта гиперволемии лежат в основе адекватного антигипертензивного ответа на проведение РД. Интересен тот факт, что у пациентов с недостаточным снижением АД (нереспондеры) через 12 месяцев после РД отмечен значимый прирост меткатехоламинов. Значения в группе респондеров не изменились существенно после РД.

Таким образом, были впервые изучены особенности поражения миокарда у пациентов с резистентной АГ, а также их изменения под влиянием РД. С использованием визуализирующих методик (ЭхоКГ и МРТ сердца с контрастированием) удалось определить независимость кардиопротективного эффекта в группах с различным антигипертензивным ответом на проведение процедуры, неизученную ранее. Крайне важным считаем выявление независимого регресса ГЛЖ в группе пациентов с отсутствием должного снижения АД после РД. Резюмируя вышесказанное, многогранные эффекты РД способствуют не только улучшению качества жизни больного и уменьшению фармакотерапии, но и, что более важное, влиянию на прогноз больного, способствуя снижению риска коронарных осложнений, сердечной и почечной недостаточности, мозговых инсультов.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с резистентной артериальной гипертонией выявляется субклиническое повреждение миокарда, регрессирующее под влиянием ренальной денервации.
2. Степень уменьшения субклинического повреждения миокарда после ренальной денервации зависит от гипотензивной эффективности процедуры.
3. Регресс гипертрофии левого желудочка у пациентов с резистентной артериальной гипертонией не зависит от антигипертензивного эффекта ренальной денервации.
4. Под влиянием ренальной денервации регресс гипертрофии левого желудочка более выражен у мужчин, в то время как регресс субклинического повреждения миокарда более выражен у женщин.
5. Кардиопротективные эффекты ренальной денервации более выражены у пациентов с повышенной вариабельностью артериального давления.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для своевременной коррекции медикаментозной терапии, предупреждения риска развития кардиальных осложнений у пациентов с резистентной АГ целесообразно более широкое использование метода МРТ сердца с контрастированием.

Изолированный регресс гипертрофии левого желудочка следует расценивать как несомненно положительный эффект ренальной денервации, даже при отсутствии должного снижения артериального давления.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертония
АД	– артериальное давление
АКК	– антагонист кальциевых каналов
АПФ	– ангиотензинпревращающий фермент
ВНС	– вегетативная нервная система
ВСС	– внезапная сердечная смерть
ГБ	– гипертоническая болезнь
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ГХТ	– гидрохлортиазид
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ЗСЛЖ	– задняя стенка левого желудочка
ИАПФ	– ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИВ	– индекс времени
ИММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	– индекс массы тела
ИСАГ	– изолированная систолическая артериальная гипертония
КАГ	– коронароангиография
КДО	– конечно-диастолический объем
КДР	– конечно-диастолический размер
КСО	– конечно-систолический объем
КСР	– конечно-систолический размер
КТ	– компьютерная томография
ЛЖ	– левый желудочек
ЛПВП	– липопротеин высокой плотности
МЖП	– межжелудочковая перегородка
ММЛЖ	– масса миокарда левого желудочка
ММП	– матриксная металлопротеиназа
МРТ	– магнитно-резонансная томография

МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
НРС	– нарушение ритма сердца
НТУ	– нарушение толерантности к углеводам
ОАГ	– отделение артериальных гипертоний
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОТ	– окружность талии
ОХ	– общий холестерин
ОЦК	– объем циркулирующей крови
ПАД	– пульсовое артериальное давление
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РД	– ренальная денервация
САД	– систолическое артериальное давление
СД	– сахарный диабет
СИ	– суточный индекс
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СМА	– средней мозговой артерии
СМАД	– суточное мониторирование артериального давления
СМЭКГ	– суточное мониторирование электрокардиограммы
СНС	– симпатическая нервная система
СОАС	– синдром обструктивного ночного апноэ
ССЗ	– сердечно-сосудистое заболевание
ССО	– сердечно-сосудистое осложнение
ССС	– сердечно-сосудистая система
ТИМП-2	– тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы-2
ФВ	– фракция выброса
ФП	– фибрилляция предсердий
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксельрод А.С. Показатели СМАД в практической и исследовательской кардиологии [Электронный ресурс] / А.С. Аксельрод. – 2009. – Режим доступа: <http://www.schiller.ru/articles/detail.php?ID=2201>.
2. Венцель Р.Р. Антигипертензивные препараты и симпатическая нервная система / Р.Р. Венцель, Ю.В. Фурменкова ; Нижний Новгород: Государственная медицинская академия; г. Эссен (Германия): Университетская клиника // «Медикум» научно-практический медицинский журнал. – 2002. – № 1.
3. Гендерные различия в распространенности и эффективности лечения артериальной гипертензии в европейской части Российской Федерации: результаты исследования ЭПОХА-2007 / Ю.Н. Беленков, И.В. Фомин, Ю.В. Бадин [и др.] // Проблемы женского здоровья. – 2011. – Т. 6, № 4. – С. 5–11.
4. Динамика состояния углеводного обмена после ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / А.Ю. Фальковская, В.Ф. Мордовин, С.Е. Пекарский [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – № 14(5). – С. 82–90.
5. Заманов Д.А. Роль ренальной денервации в улучшении результатов катетерной аблации у пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией / Д.А. Заманов, А.Ю. Дмитриев, С.И. Антонов // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015. – Т. 19, № 3. – С. 119–129.
6. Здравоохранение в России. 2009: Стат. сб. – М.: Росстат, 2009. – С. 25.
7. Здравоохранение в России. 2015: Стат. сб. – М.: Росстат, 2015. – С. 29.
8. Здравоохранение в России. 2015: Стат. сб. – М.: Росстат, 2015. – С. 99.
9. Исследование «ПРОЛОГ» как способ доказательства возможностей современной терапии / С.А. Шальнова, С.Ю. Марцевич, А.Д. Деев [и др.] // РФК. – 2005. – № 1. – С. 4–8.

10. Копылов Ф.Ю. Гипертрофия левого желудочка: патогенез, диагностика, прогноз / Ф.Ю. Копылов, Г.Г. Иванов, В.Е. Дворников // Вестник российского ун-та Дружбы народов. – 2002. – № 3. – С. 106–130.
11. Лишманов Ю.Б. Радионуклидная диагностика для практических врачей / Ю.Б. Лишманов, В.И. Чернов. – Томск: STT, 2004. – 394 с.
12. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование, руководство для врачей по использованию метода у детей и лиц молодого возраста / Л.М. Макаров. – М.: Медпрактика, 2000. – С. 54.
13. Оганов Р.Г. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Профилактическая медицина. – 2009. – Т. 12, № 6. – С. 3–7.
14. Пекарский С.Е. Малотравматичная анатомически оптимизированная симпатическая денервация почек для лечения больных резистентной артериальной гипертензией / С.Е. Пекарский. – Томск, 2015. – С. 167–173.
15. Потешкина Н.Г. Структурно-функциональное ремоделирование миокарда и прогнозирование аритмий у больных артериальной гипертензией. Текст. / Н.Г. Потешкина, П.Х. Джанашия // Артериальная гипертензия. – 2005. – № 11(4).
16. Причины резистентности к терапии пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией: анализ работы специализированного центра / И.В. Емельянов, Н.Г. Авдоница, В.В.Иваненко [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18, № 2. – С. 96–101.
17. Распространенность артериальной гипертензии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе Сибирского федерального округа / И.Е. Чазова, И.А. Трубачева, Ю.В. Жернакова [и др.] // Системные гипертензии. – 2013. – № 4. – С. 30–37.
18. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О.Ю. Реброва. – 3-е изд. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.

19. Ройтберг Г.Е. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система: учеб. пособие / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. – 5-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 896 с.
20. Суточное мониторирование артериального давления (методические вопросы) / А.Н. Рогоза, В.П.Никольский, Е.В.Ощепкова [и др.] ; под общ. ред. Г.Г. Арабидзе, О.Ю. Атькова. – М., 1997. – 36 с.
21. Трубачева И.А. Информированность и артериальная гипертония у взрослого населения г. Томска (популяционное выборочное исследование) / И.А. Трубачева, О.А. Перминова // Сибирский мед. журн. – Томск, 2004. – № 19 (4). – С. 86–93.
22. Усов В.Ю. Парамагнитное контрастирование при магнитно-резонансной томографии миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца / В.Ю. Усов. – Томск, 2012. – С. 103.
23. Филев А.П. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных гипертонической болезнью: механизмы формирования, ранняя диагностика, патогенетическое обоснование и применение Nb-адреноблокаторов: дис. ... д-ра мед. наук: 14.0016 / Филев Андрей Петрович. – Чита: Читинская гос. мед. акад., 2006. – 258 с.
24. Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертензии в России: портрет больного / С.А.Шальнова // Журнал артериальная гипертензия. – 2008. – № 2(2). – С. 5–10.
25. Шляхто Е.В. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни - патогенетические факторы и прогностическое значение / Е.В. Шляхто, А.О. Конради // Кардиология СНГ. – 2003. – Т. I. – С. 39–44.
26. Щербакова Е.М. Заболеваемость населения России, 2014–2015 годы / Е.М. Щербакова // Демоскоп Weekly. – 2016. – №. 683–684.
27. Эпидемиологическая характеристика резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии в Российской Федерации

(Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии РЕГАТА-ПРИМА «РЕзистентная Гипертония АрТериальная ПРИчины и Механизмы рАЗвития) / И.Е. Чазова, В.В. Фомин, М.А. Разуваева [и др.] // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 34–41.

28. Aalbers J. Reduced blood pressure variability in ASCOT-BPLA trial favours use of amlodipine/perindopril combination to reduce stroke risk / J. Aalbers // *Cardiovasc. J. Afr.* – 2010, Mar-Apr. – Vol. 21, N 2. – P. 115.

29. Abnormal coronary flow reserve in patients with angina pectoris and hypertensive left ventricular hypertrophy / W. Shen, X. Cai, X. Zhanq [et al.] // *Clin. Med. J.* – 1996, May. – Vol. 109, N 5. – P. 376–380.

30. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging / J.R. Panting, P.D. Gatehouse, G.Z. Yang [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002, 20 Jun. – Vol. 346, N 25. – P. 1948-53.

31. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies / S. Lewington, R. Clarke, N. Qizilbash [et al.]; Prospective Studies Collaboration // *Lancet.* – 2002, 14 Dec. – Vol. 360, N 9349. – P. 1903-13.

32. Allen W. Cowley, JR. Long-term control of arterial blood pressure / W. Allen Cowley, JR // *Physiological reviews.* – 1992, Jan. – Vol. 72, N 1. – P. 231–278.

33. Andersen K. Myocardial delayed contrast enhancement in patients with arterial hypertension: initial results of cardiac MRI / K. Andersen, M. Hennersdorf, M. Cohnen // *Eur. J. Radiol.* – 2009. – Vol. 71. – P. 75–81.

34. Anderson K.M. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals / K.M. Anderson, P.W. Wilson, P.M. Odell // *Circulation.* – 1991. – Vol. 83. – P. 356–362.

35. Andresen M.C. Baroreceptor function and changes in strain sensitivity in normotensive and spontaneously hypertensive rats / M.C. Andresen, S. Kuraoka, A.M. Brown // *Circ. Res.* – 1980. – Vol. 47. – P. 821–828.

36. Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy / J.E. Brush, R.O. Cannon, W.H. Schenke [et al.] // *N Engl J Med.* – 1988, 17 Nov. – Vol. 319, N 20. – P. 1302–1307.

37. Anversa P. Quantitative structural analysis of the myocardium during physiologic growth and induced cardiac hypertrophy / P. Anversa, R. Ricci, G. Olivetti // *J Am Coll Cardiol.* – 1986. – Vol. 7. – P. 1140-9.

38. Apparent treatment-resistant hypertension and risk for stroke, coronary heart disease, and all-cause mortality / M.R. Irvin, J.N. Booth, D. Shimbo [et al.] // *J. Am. Soc. Hypertension.* – 2014, Jun. – Vol. 8, N 6. – P. 405-13.

39. Assessment of adherence to treatment in patients with true resistant hypertension using toxicological serum analysis. A subgroup evaluation of the RESIST-POL study / E. Florczak, B. Tokarczyk, E. Warchol-Celińska [et al.] // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2015. – Vol. 125, N 1–2. – P. 65–72.

40. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment / M.L. Muiesan, M. Salvetti, D. Rizzoni [et al.] // *Journal of Hypertension.* – 1995. – Vol. 13, N 10. – P. 1091–1095.

41. Azizi M. Greater efficacy of aldosterone blockade and diuretic reinforcement vs. dual renin-angiotensin blockade for left ventricular mass regression in patients with resistant hypertension / M. Azizi, L. Perdrix, G. Bobrie // *J. Hypertens.* – 2014, Oct. – Vol. 32, N 10. – P. 2038-44.

42. Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of longterm follow-up in the Rheos Pivotal Trial / GL Bakris, MK Nadim, H. Haller [et al.] // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2012. – Vol. 6. – P. 152–158.

43. Bax J.J. Myocardial viability as integral part of the diagnostic and therapeutic approach to ischemic heart failure / J.J. Bax, V. Delgado // *J. Nucl. Cardiol.* – 2015, Apr. – Vol. 22, N 2. – P. 229-45.

44. Bell-Reuss E. Effect of renal sympathetic nerve stimulation on proximal water and sodium reabsorption / E. Bell-Reuss, D.L. Trevino, C.W. Gottschalk // J. Clin. Invest. – 1976. – Vol. 57. – P. 1104–1107.

45. Beneficial Effect of Renal Denervation on Ventricular Premature Complex Induced Cardiomyopathy / S. Yamada, Lo Li-Wei, Chou Yu-Hui [et al.] // J. Am. Assoc. – 2017, 2 Mar. – N 6(3). – P. e004479. – doi: 10.1161/JAHA.116.004479.

46. Berukstis A. Impact of renal sympathetic denervation on cardiac sympathetic nerve activity evaluated by cardiac MIBG imaging / A. Berukstis, D. Vajauskas, U. Gargalskaite // EuroInvention. – 2016, 22 Jan. – Vol. 11, N 9. – P. 1070-6.

47. Bilateral or Unilateral Stimulation for Baroreflex Activation Therapy / P.W. De Leeuw, T. Alnima, E. Lovett [et al.] // Hypertension. – 2015, Jan. – Vol. 65, N 1. – P. 187-92.

48. Bishop V.S. Cardiac mechanoreceptors / V.S. Bishop, A. Malliani, P. Thoren // Handbook of Physiology. The Cardiovascular System. Peripheral Circulation and Organ Blood Flow / Am. Physiol. Soc. – Bethesda, MD, 1983. – Sect. 2, vol. III, pt. 2, chapt. 15. – P. 497–555.

49. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings / G. Mancia, A. Ferrari, L. Gregorini [et al.] // Circulation Research. – 1983. – Vol. 53. – P. 96–104.

50. Blood pressure and survival after myocardial infarction: the Framingham study / W.B. Kannel, P. Sorlie, W.P. Castelli [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1980. – Vol. 45. – P. 326–330.

51. Blood pressure variability in controlled and uncontrolled blood pressure and its association with left ventricular hypertrophy and diastolic function / E.I. Wittke, S.C. Fuchs, L.B. Moreira [et al.] // Hum. Hypertens. – 2016, Aug. – Vol. 30, N 8. – P. 483-7.

52. Blood pressure variability predicts cardiovascular events independently of traditional cardiovascular risk factors and target organ damage: a LIFE substudy / J.K. Vishram, B. Dahlof, R.B. Devereux [et al.] // J. Hypertens. – 2015, Dec. – Vol. 33, N 12. – P. 2422-30.

53. Britten M.B. Microvascular Dysfunction in angiographically normal or mildla Microvascular dysfunction in angiographically normal or mildly diseased coronary arteries predicts adverse cardiovascular long-term outcome / M.B. Britten, A.M. Zeiher, V. Schachinger // Coronar. Artery Disease. – 2004, Aug. – Vol. 15, N 5. – P. 259-64.

54. Brown M.A. Is resistant hypertension really resistant? / M.A. Brown, M.L. Buddle, A. Martin // Am. J. Hypertens. – 2001, Dec. – Vol. 14, N 12. – P. 1263-9.

55. Burden of resistant hypertension in hypertensive patients with nondialysis chronic kidney disease / L. De Nicola, S. Borrelli, F.B. Gabbai [et al.] // Kidney Blood Pressure Res. – 2011. – Vol. 34, N 1. – P. 58–67.

56. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175 634 patients / P. Costanzo, P. Perrone-Filardi, M. Petretta [et al.] // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27. – P. 1136–1151.

57. Cardiovascular and renal complications in patients with resistant hypertension / E.S. Muxfeldt, F. de Souza, V.S. Margallo [et al.] // Cur. Hypertens. Rep. – 2014, Sep. – Vol. 16, N 9. – P. 471.

58. Cardiovascular magnetic resonance for the assessment of coronary artery disease / A. Gotschy, M. Niemann, S. Kozerke [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2015, Aug. – Vol. 193. – P. 84–92.

59. Cardiovascular Outcome in Treated Hypertensive Patients with Responder, Masked, False Resistant, and True Resistant Hypertension / S.D. Pierdomenico, D. Lapenna, A. Bucci [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2005. – Vol. 18. – P. 1422–1428.

60. Casale P.N. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men / P.N. Casale,

R.B. Devereux, M. Milner // *Annals. of Internal. Medicine.* – 1986. – Vol. 105, N 2. – P. 173–178.

61. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study / H. Krum, M. Schlaich, R. Whitbourn [et al.] // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373. – P. 1275–1281.

62. Changes in diastolic cardiac function in developing and stable perinephritic hypertension in conscious dogs / R.J. Gelpi, A. Pasipoularides, A.S. Lader [et al.] // *Circ. Res.* – 1991. – Vol. 68. – P. 555-67.

63. Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system / J.J. Sim, S.K. Bhandari, J. Shi [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2013, Oct. – Vol. 88, N 10. – P. 1099-107.

64. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring / A. De la Sierra, J. Segura, J.R. Banegas [et al.] // *Hypertension.* – 2011, May. – Vol. 57, N 5. – P. 898–902.

65. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension / J.J. Sim, S.K. Bhandari, J. Shi [et al.] // *Kidney Int.* – 2015, Sep. – Vol. 88, N 3. – P. 622-32.

66. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy / F. Grothues, G.C. Smith, J.C. Moon [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2002, Jul 1. – Vol. 90, N 1. – P. 29–34.

67. Comprehensive adenosine stress perfusion MRI defines the etiology of chest pain in the emergency room: Comparison with nuclear stress test / J. Vogel-Claussen, J. Skrok, D. Dombroski [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2009. – Vol. 30. – P. 753–762.

68. Comprehensive First-Line Magnetic Resonance Imaging in Hypertension: Experience From a Single-Center Tertiary Referral Clinic / A.E. Burchell,

J.C. Rodrigues, M. Charalambos [et al.] // J. Clin. Hypertens. – 2017, Jan. – Vol. 19, [N 1. – P. 13–22.

69. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study / A.Wagner, H. Mahrholdt, T.A. Holly [et al.] // Lancet. – 2003, 1 Feb. – Vol. 361, N 9355. – P. 374-9.

70. Coronary vasodilator reserve in untreated and treated hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy / I. Antony, A. Nitenberg, J.M. Foulst [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 1993, Aug. – Vol. 22, N 2. – P. 514–520.

71. Correlation between short-term blood pressure variability and left-ventricular mass index: a meta-analysis / J.M. Madden, A.M. O’Flynn, A.P. Fitzgerald [et al.] // Hypertens. Res. – 2016, Mar. – Vol. 39, N 3. – P. 171-7.

72. Cowley A.W. Role of the baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs / A.W. Cowley, J.F. Liard, A.C. Guyton // Circ. Res. – 1973. – Vol. 32. – P. 564–576.

73. Creces J. Catecholamines and their Metabolites: Evaluation of a commercial ELISA / J. Creces, Ch. Appleton // Clin. Biochem., QML. – Pathology Brisbane QLD, 2004.

74. De la Sierra A. Profile of ambulatory blood pressure in resistant hypertension / A. De la Sierra // Hypertens. Res. – 2013, Jul. – Vol. 36, N 7. – 565-9.

75. Detection of cardiac small vessel disease by adenosine-stress magnetic resonance / P. Bernhardt, B. Levenson, A. Albrecht [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 121. – P. 261–266.

76. Diaconu C.C. Diuretics, first-line antihypertensive agents: are they always safe in the elderly? / C.C. Diaconu, A. Balaceanu, D. Bartos // Rom. J. Intern. Med. – 2014, Apr-Jun. – Vol. 52, N 2. – P. 87–90.

77. Diagnostic value of perfusion cardiovascular magnetic resonance in patients with angina pectoris but normal coronary angiograms assessed by intracoronary

acetylcholine testing / A. Yilmaz, A. Athanasiadis, H. Mahrholdt [et al.] // Heart. – 2010, Mar. – Vol. 96, N 5. – P. 372-9.

78. Differential effects of captopril and nitrates on muscle sympathetic nerve activity in volunteers / G. Noll, R.R. Wenzel, S. de Marchi [et al.] // Circulation. – 1997, 6 May. – Vol. 95, N 9. – P. 2286-92.

79. Echocardiography in the Evaluation of a Hypertensive Patient: An Invaluable Tool or Simply Following the Routine? / I. Karabinos, C. Grassos, P. Kostaki [et al.] // J Cardiol. – 2013. – Vol. 54. – P. 47–57.

80. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses / N.J. Aburto, A. Ziolkovska, L. Hooper [et al.] // BMJ. – 2013. – Vol. 346. – P. f1326.

81. 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, 1 Sep. – Vol. 35, N 33. – P. 2224-31b.

82. Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy / S.D. Solomon, E. Appelbaum, W.J. Manning [et al.]; Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P. 530–537.

83. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials / X. Xin, J. He, L.G. Ogden [et al.] // Hypertension. – 2001. – Vol. 38. – P. 1112–1117.

84. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials / F. Turnbull, B. Neal, C. Algert [et al.]; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration // Arch Intern Med. – 2005. – Vol. 165. – P. 1410–1419.

85. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study / B. Pitt, N Reichek, R. Willenbrock [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108, N 15. – P. 1831–1838.

86. Effects of percutaneous renal sympathetic denervation on cardiac function and exercise tolerance in patients with chronic heart failure / J.Q. Gao, Y. Xie, W. Yang [et al.] // *Rev. Port. Cardiol.* – 2017, Jan. – Vol. 36, N 1. – P. 45–51.

87. Effects of Renal Artery Denervation on Ventricular Arrhythmias in a Postinfarct Model / N. Jackson, S. Gizurarson, M.A. Azam [et al.] // *Circ.: Cardiovasc. Interv.* – 2017, Mar. – Vol. 10, N 3. – P. e004172. – doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004172.

88. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: a systematic review / L. Aucott, A. Poobalan, WC. Smith [et al.] // *Hypertension*. – 2005, Jun. – Vol. 45, N 6. – P. 1035-41.

89. Efficacy of an L- and N-type calcium channel blocker in hypertensive patients with neurovascular compression of the rostral ventrolateral medulla / Yasuko Aota, Satoshi Morimoto, Takao Sakuma [et al.] // *Hypertension Research*. – 2009. – Vol. 32. – P. 700–705.

90. Egan B.M. Role of aldosterone blockade in resistant hypertension / B.M. Egan, J. Li // *Semin Nephrol.* – 2014, May. – Vol. 34, N 3. – P. 273-84.

91. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease: The Framingham study / W.B. Kannel, T. Gordon, W.P. Castelli [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1970, Jun. – Vol. 72, N 6. – P. 813-22.

92. Eligibility for renal denervation in patients with resistant hypertension: when enthusiasm meets reality in real-life patients / S. Savard, M. Frank, G. Bobrie [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60. – P. 2422-4.

93. Evaluation of urinary metanephrine and normetanephrine enzyme immunoassay (ELISA) kits by comparison with isotope dilution mass spectrometry /

B.G. Wolthers, I.P. Kema, M. Volmer [et al.] // Clin. Chem. – 1997. – Vol. 43. – P. 114–120.

94. Factors Contributing to Development and Reversal of LVH: A Pilot Study / Prasanna Kumar Hassan Ramaswamy, M. Bhanu Kumar, Basavana Gowdappa Hathur [et al.] // J. Clin. Diagn. Res. – 2016, May. – Vol. 10, N 5. – P. 17–20.

95. Feasibility of catheter ablation renal denervation in "mild" resistant hypertension [Electronic Resource] / S. Chen, M.G. Kiuchi, W.J. Acou [et al.] // J. Clin. Hypertens (Greenwich). – 2017, 7 Mar. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28266770>.

96. Ferrari P. Cortisol and the renal handling of electrolytes: role in glucocorticoid-induced hypertension and bone disease / P. Ferrari // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 17. – P. 575–589.

97. First Report of the Global SYMPPLICITY Registry on the Effect of Renal Artery Denervation in Patients With Uncontrolled Hypertension / M. Bohm, F. Mahfoud, C. Ukena [et al.] // Hypertension. – 2015, Apr. – Vol. 65, N 4. – P. 766–74.

98. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension / B. Folkow // Physiol. Rev. – 1982. – Vol. 62, N 2. – P. 347–504.

99. Folkow B. The “structural factor” in hypertension with special emphasis on the hypertrophic adaptation of the systemic resistance vessels / B. Folkow // Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management / eds J.H. Laragh, B.M. Brenner. – New York : Raven Press, 1990. – P. 565–81.

100. Freedom from drug interference in new immunoassays for urinary catecholamines and metanephrines / J. Wassel, P. Reed, J. Kane [et al.] // Clin. Chem. – 1999. – Vol. 45, Issue.12. – P. 2216–2223.

101. Gender-specific differences in left ventricular remodelling in obesity: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging / O.J. Rider, A. Lewandowski, R. Nethononda [et al.] // Eur. Heart. J. – 2013, Jan. – Vol. 34, N 4. – P. 292–9.

102. Gijon-Conde T. Resistant hypertension: demography and clinical characteristics in 6292 patients in a primary health care setting / T. Gijon-Conde, A. Graciani, J.R. Baneqas // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2014, Apr. – Vol. 67, N 4. – P. 270-6.

103. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data / P.M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds [et al.] // *Lancet.* – 2005, 15–21 Jan. – Vol. 365, N 9455. – P. 217-23.

104. Greaney GR. Sympathetic reactivity in young women with a family history of hypertension / G.R. Greaney, E.L. Matthews, M.M. Wenner // *Am. J. Heart. Circ. Physiol.* – 2015, 13 Feb. – Vol. 308, N 8. – P. 816-22.

105. Guidelines 2013 ESH/ESC for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz // *Journal of Hypertension.* – 2013. – Vol. 31, N 7. – P. 1281–1357.

106. Guyton A.C. Abnormal renal function and autoregulation in essential hypertension / A.C. Guyton // *Hypertension.* – 1991, Nov. – Vol. 18:III. – P. 49–53.

107. Hajjar I. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000 / I. Hajjar, T.A. Kotchen // *Jama.* – 2003, 9 Jul. – Vol. 290, N 2. – P. 199–206.

108. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network metaanalysis / B.M. Psaty, T. Lumley, C.D. Furberg [et al.] // *JAMA.* – 2003. – Vol. 289. – P. 2534–2544.

109. Healthy lifestyle factors and risk of cardiovascular events and mortality in treatment-resistant hypertension: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke study / K.M. Diaz, J.N. Booth, D.A. Calhoun [et al.] // *Hypertension.* – 2014, Sep. – Vol. 64, N 3. – P. 465-71.

110. Heart rate and heart rate variability in resistant versus controlled hypertension and in true versus white-coat resistance / A. De la Sierra, D.A. Calhoun, E. Vinyoles [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2014, Jul. – Vol. 28, N 7. – P. 416-20.

111. Hering D. Sustained sympathetic and blood pressure reduction 1 year after renal denervation in patients with resistant hypertension / D. Hering, P. Marusic, A.S. Walton // *Hypertension*. – 2014, Jul. – Vol. 64, N 1. – P. 118-24.

112. Heymans C. Reflexogenic Areas of the Cardiovascular System / C. Heymans // *Perspect Biol Med*. – 1960. – Vol. 3. – P. 409-17.

113. Hypertension: adherence to treatment in a rural Bangladesh – findings from a population-based study / M.A. Khanam, W. Lindeboom, T.L. Koehlmoos [et al.] // *Global Health Action*. – 2014, 20 Oct. – Vol. 7. – P. 25028. – doi: 10.3402/gha.v7.25028.

114. Hypertensive heart disease: the critical role of left ventricular hypertrophy / B.M. Massie, J.F. Tubau, J. Szlachcic [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. – 1989. – Vol. 13 (Suppl. 1). – P. 18–24.

115. Impact of baroreflex activation therapy on renal function: a pilot study / M. Wallbach, L.Y. Lehnig, C. Schroer [et al.] // *Am. J. Nephrol*. – 2014. – Vol. 40, N 4. – P. 371-80.

116. Impact of isolated diastolic hypertension on new-onset cardiovascular and cerebro-vascular diseases / F. Xing, Y. Dong, J. Tao [et al.] // *Zhondhua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. – 2014, Aug. – Vol. 35, N 8. – P. 956-60.

117. Impact of patients knowledge of hypertension complications on adherence to antihypertensive therapy / M.A. Ghembaza, Y. Senoussaoui, M.K. Tani [et al.] // *Curr. Hypertens. Rev*. – 2014. – Vol. 10, N 1. – P. 41-8.

118. 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, 13 May. – Vol. 63, N 18. – P. 1916-23.

119. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death / A.W. Haider, M.G. Larson, E.J. Benjamin [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 1998, Nov. – Vol. 32, N 5. – P. 1454-9.

120. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study / M.N. Drazner, J.E. Rame, E.K. Marino [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004, 16 Jun. – Vol. 43, N 12. – P. 2207-15.

121. Increased size of myocardial infarction in dogs with chronic hypertension and left ventricular hypertrophy / S. Koyanagi, S.L. Eastham, D.G. Harrison [et al.] // Circulation Research. – 1982. – Vol. 50. – P. 55–62.

122. Initial Experience with Renal Denervation for the Treatment of Resistant Hypertension – The Utility of Novel Anesthetics and Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy (MIBG) / A. Ziakas, D. Petroglou, E. Moravidis [et al.] // Open Cardiovasc. Med. J. – 2016, 29 Jul. – Vol. 10. – P. 163-70.

123. International Expert Consensus Statement Percutaneous Transluminal Renal Denervation for the Treatment of Resistant Hypertension / M.P. Schlaich, R.E. Schmieder, G. Bakris [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2013, 3 Dec. – Vol. 62, N 22. – P. 2031-45.

124. Inter-study variability in left ventricular mass measurement. Comparison between M-mode echography and MRI / P. Germain, B. Kastler, J.M. Mossard [et al.] // Eur. Heart. J. – 1992, Aug. – Vol. 13, N 8. – P. 1011-9.

125. Intrarenal adenosine produces hypertension by activating the sympathetic nervous system via the renal nerves in the dog / R.E. Katholi, P.L. Whitlow, G.R. Hageman [et al.] // J. Hypertens. – 1984. – Vol. 2. – P. 349–359.

126. Is cardiovascular remodeling in patients with essential hypertension related to more than high blood pressure? A LIFE substudy. Losartan Intervention for Endpoint-Reduction in Hypertension / M.H. Olsen, K. Wachtell, K.L. Hermann [et al.] // Am. Heart. J. – 2002. – Vol. 144. – P. 530–537.

127. Jennings G. Reversibility of left ventricular hypertrophy and malfunction by antihypertensy treatment / G. Jennings, J. Wong // Hansson L. Handbook of Hypertension / L. Hansson, W.H. Birkenhager (editors). – Amsterdam: Elsevier Science, 1997. – Vol. 18. – P. 184–223.

128. Johns E.J. Neural control of renal function / E.J. Johns, U.C. Kopp, G.F. DiBona // Compr. Physiol. – 2011, Apr. – Vol. 1, N 2. – P. 731-67.

129. Johnson J.A. Ethnic differences in cardiovascular drug response: potential contribution of pharmacogenetics / J.A. Johnson // Circulation. – 2008. – Vol. 118. – P. 1383-93.

130. Judd E. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes / E. Judd, D.A. Calhoun // J. Hum. Hypertens. – 2014, Aug. – Vol. 28, N 8. – P. 463–468.

131. Keith M.A. The results of medical and surgical treatment of essential hypertension / M.A. Keith, B. Woolf, A.R. Gilchrist // Br. Heart J. – 1949, Jul. – Vol. 11, N 3. – P. 287-95.

132. Kirchheim H. Cardiopulmonary-arterial baroreceptor interaction in the control of blood pressure / H. Kirchheim // News Physiol. Sci. – 1989. – Vol. 4. – P. 56–59.

133. Kirchheim H. Sympathetic modulation of renal hemodynamics, renin release and sodium excretion / H. Kirchheim, H. Ehmke, P. Persson // Klin. Wochenschr. – 1989. – Vol. 67. – P. 858–864.

134. Laragh G. Cardiac pathophysiology and its heterogeneity in patients with established hypertensive disease / G. Laragh // Am. J. Med. – 1988. – Vol. 84. – P. 3–11.

135. Laviades C. Transforming growth factor P in hypertensives with cardiorenal damage / C. Laviades, N. Varo, J. Diez // Hypertension. – 2000. – Vol. 36, N 4. – P. 517–522.

136. Left atrial volume calculated by multi-detector computed tomography may predict successful pulmonary vein isolation in catheter ablation of atrial fibrillation / J. Abecasis, R. Dourado, A. Ferreira [et al.] // Europace. – 2009, Oct. – Vol. 11, N 10. – P. 1289-94.

137. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients / M.L. Muiesan, M. Salvetti, C. Monteduro [et al.] // Hypertension. – 2004. – Vol. 43. – P. 731–738.

138. Left Ventricular Mass and the Risk of Sudden Cardiac Death: A Population-Based Study / Jari A. Laukkanen, H. Khan, S. Kurl [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2014, Dec. – Vol. 3, N 6. – P. e001285. doi: 10.1161/JAHA.114.001285.

139. Lorell Beverli H. Left Ventricular hypertrophy: Pathogenesis, detection and prognosis / Beverli H. Lorell, Blase A. Carabello // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 470–479.

140. Maceira A.M. Cardiovascular magnetic resonance in systemic hypertension / A.M. Maceira, R.H. Mohiaddin // J. Cardiovasc. Magn. Reson. – 2012, 11 Jun. – Vol. 14, N 1. – P. 28. – doi: 10.1186/1532-429X-14-28.

141. Magnetic resonance angiography for the diagnosis of renal artery stenosis: a meta-analysis / K.T. Tan, E.J. van Beek, P.W. Brown [et al.] // Clin. Radiol. – 2002. – Vol. 57. – P. 617–624.

142. Magnetic resonance imaging left ventricular mass reduction with fixed-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor-based regimens in patients with high-risk hypertension / N. Reichek, R.B. Devereux, R.A. Rocha [et al.] // Hypertension. – 2009. – Vol. 54. – P. 731–737.

143. Mathers C. Global health risk. – Mortality and burden of disease attributable to selected major risk / C. Mathers, G. Stevens, M. Mascarenhas. – Geneva: World Health Organization, 2009. – P. 11–18.

144. McCubbin J.W. Baroreceptor function in chronic renal hypertension / J.W. McCubbin, J.H. Green, I.H. Page // Circ. Res. – 1956. – Vol. 4. – P. 205–210.

145. Measurement of left ventricular mass by real time three-dimensional echocardiography: validation against magnetic resonance and comparison with two dimensional and m-mode measurements / M. Takeuchi, T. Nishikage, V. Mor-Avi [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2008. – Vol. 21. – P. 1001–1005.

146. Medtronic Releases Results of Symplicity HTN-3 / Medtronic Commits to Further Clinical Investigation and Determining Path Forward for Next U.S. IDE with FDA MINNEAPOLIS and WASHINGTON, DC. – Medtronic, Inc. (NYSE: MDT), 2014, 29 March.

147. Microvascular angina pectoris in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy and diagnostic value of exercise thallium-201 scintigraphy / M. Iriarte, R. Caso, N. Murqa [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1995, 15 Feb. – Vol. 75. N 5. – P. 335–339.

148. Moneva M.H. Pathophysiology of adrenal hypertension / M.H. Moneva, C.E. Gomez-Sanchez // *Semin. Nephrol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 44–53.

149. Muller J.M. Integrated regulation of pressure and flow in the coronary microcirculation / J.M. Muller, M.J. Davis, W.M. Chilian // *Cardiovasc. Res.* – 1996. – Vol. 32. – P. 668-78.

150. Neuropeptide Y as an indicator of successful alterations in sympathetic nervous activity after renal sympathetic denervation / O. Dorr, S. Ewen, C. Liebetrau [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2015, Dec. – Vol. 104, N 12. – P. 1064-71.

151. Next generation renal denervation: chemical "perivascular" renal denervation with alcohol using a novel drug infusion catheter / T.A. Fischell, D.R. Fischell, V.E. Ghazarossian [et al.] // *Cardiovasc. Revasc. Med.* – 2015, Jun. – Vol. 16, N 4. – P. 221-7.

152. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension / R.P. Pedrosa, L.F. Drager, C.C. Gonzaga [et al.] // *Hypertension.* – 2011, Nov. – Vol. 58, N 5. – P. 811-7.

153. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial / M. Azizi, M. Sapoval, P. Gosse [et al.]; Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) investigators // *Lancet.* – 2015, 16 May. – Vol. 385, N 9981 – P. 1957-65.

154. Page I.H. A surgical treatment of essential hypertension / I.H. Page, G.J. Heuer // *J. Clin. Invest.* – 1935, Jan. – Vol. 14, N 1. – P. 22-6.

155. Persell S.D. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008 / S.D. Persell // *Hypertension.* – 2011, Jun. – Vol. 57, N 6. – P. 1076-80.

156. Pettigrew R.I. Dynamic cardiac MR imaging. Techniques and applications / R.I. Pettigrew // Radiol. Clin. North. Am. – 1989, Nov. – Vol. 27, N 6. – P. 1183-203.

157. 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.] // Exp. Physiol. – 2016, Feb. – Vol. 101, N 2. – P. 260-71.

158. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial / David E. Kandzari, Deepak L. Bhatt, Sandeep Brar [et al.] // Eur. Heart J. – 2015, 21 Jan. – Vol. 36, N 4. – P. 219–227.

159. Predictors of blood pressure response: Obesity is associated with a less pronounced treatment response after renal denervation / D. Id, S.C. Bertog, A.K. Ziegler [et al.] // Catheter Cardiovasc Intery. – 2016, 1 Jan. – Vol. 87, N 1. – P. E30-8.

160. Predictors of Renal Denervation Efficacy in the Treatment of Resistant Hypertension / T.M. Ripp, V.F. Mordovin, S.E. Pekarskiy [et al.] // Curr. Hypertens. Rep. – 2015, Dec. – Vol. 17, N 12. – P. 90.

161. Predictors of response to renal denervation for resistant arterial hypertension: A single centre experience / M. Rohla, A. Nahler, T. Lambert [et al.] // J. Hypertension. – 2015, Nov. – Vol. 34, N 1. – P. 123–129.

162. Predictors of silent myocardial ischemia in resistant hypertensive patients / R. Modolo, de A.P. Faria, M.O. Paganelli [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2015, Feb. – Vol. 28, N 2. – P. 200-7.

163. Prevalence and clinical characteristics of patients with true resistant hypertension in central and Eastern Europe: data from the BP-CARE study / G1. Brambilla, M. Bombelli, G. Seravalle [et al.] // J. Hypertens. – 2013, Oct. – Vol. 31, N 10. – P. 2018-24.

164. Prevalence and correlates of low medication adherence in apparent treatment resistant hypertension / M.R. Irvin, D. Shimbo, D.M. Mann [et al.] // J. Clin. Hypertension (Greenwich). – 2012, Oct. – Vol. 14, N 10. – P. 694–700.

165. Prevalence and prognostic role of resistant hypertension in chronic kidney disease patients / L. De Nicola, F.B. Gabbai, R. Aqarwal [et al.] // J. Am. Coll. Card. – 2013, 18 Jun. – Vol. 61, N 24. – P. 2461-7.

166. Prevalence, clinical characteristics and echocardiography parameters of non-resistant, resistant and refractory hypertension in Chinese / G. Cao, C. Chen, Q. Lin [et al.] // Postgrad. Med. – 2017, Mar. – Vol. 129, N 2. – P. 187–192.

167. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) / SHEP Cooperative Research Group // JAMA. – 1991, 26 Jun. – Vol. 265, N 24. – P. 3255-64.

168. Primary hyperaldosteronism (Conn Syndrome): MR imaging findings / S.A. Sohaib, P.D. Peppercorn, C. Allan [et al.] // Radiology. – 2000. – Vol. 214. – P. 527–531.

169. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial / H.R. Black, W.J. Elliott, G. Grandits [et al.]; For the CONVINCE Research Group // JAMA. – 2003. – Vol. 289. – P. 2073–2082.

170. Proceedings of the Council for High Blood Pressure / A. Kagan, T. Gordon, W.B. Kannel [et al.]; American Heart Association. – New York: American Heart Association, 1959. – P. 53–81.

171. Prognostic impact of baseline and serial changes in electrocardiographic left ventricular hypertrophy in resistant hypertension / G.F. Salles, C.R. Cardoso, R. Fiszman [et al.] // Am. Heart J. – 2010, May. – Vol. 159, N 5. – P. 833-40.

172. 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, 31 May. – Vol. 322, N 22. – P. 1561-6.

173. Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension / G. Schillaci, L. Pasqualini, P. Verdecchia [et al.] // J. Am. Cardiol. – 2002, 19 Jun. – Vol. 39, N 12. – P. 2005-11.

174. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension / R.B. Devereux, K. Wachtell, E. Gerdts [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2004. – Vol. 292, N 19. – P. 2350–2356.

175. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension / P.M. Rothwell, S.C. Howard, E. Dolan [et al.] // *Lancet*. – 2010, 13 Mar. – Vol. 375, N 9718. – P. 895–905.

176. Prognostic value of left ventricular diastolic dysfunction in a general population / T. Kuznetsova, L. Thijs, J. Knez [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2014, 29 Apr. – Vol. 3, N 3. – P. e000789. – doi: 10.1161/JAHA.114.000789.

177. Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypotension / T.E. Lohmeier, E.D. Irwin, M.A. Rossing [et al.] // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 43. – P. 306–311.

178. Proof of concept study: Improvement of echocardiographic parameters after renal sympathetic denervation in CKD refractory hypertensive patients / M.G. Kiuchi, D.Jr. Mion, M.L. Graciano [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2016, 15 Mar. – Vol. 207. – P. 6–12.

179. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan / M. Omura, J. Saito, K. Yamaguchi [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2004. – Vol. 27. – P. 193–202.

180. Rabkin S.W. Considerations in Understanding the Coronary Blood Flow-Left Ventricular Mass Relationship in Patients with Hypertension / S.W. Rabkin // *Curr. Cardio. Rev.* – 2017. – Vol. 13, N 1. – P. 75–83.

181. Radiofrequency Renal Denervation Protects the Ischemic Heart via Inhibition of GRK2 and Increased Nitric Oxide Signaling / D.J. Polhemus, J. Gao, A.L. Scarborough [et al.] // *Circ. Res.* – 2016, 22 Jul. – Vol. 119, N 3. – P. 470–80.

182. Randomised Double-Blind Comparison of Placebo and Active Drugs for Effects on Risks Associated with Blood Pressure Variability in the Systolic

Hypertension in Europe Trial / A. Hara, L. Thijs, K. Asayama [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9, N 8. – P. e103169. doi:10.1371/journal.pone.0103169.

183. Rationale and design of a large registry on renal denervation: the Global SYMPPLICITY registry / M. Böhm, F. Mahfoud, C. Ukena [et al.] // EuroIntervention. – 2013. – Vol. 9. – P. 484–492.

184. 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, 7 Jan. – Vol. 38, N 2. – P. 93–100.

185. Reduction (TELMAR) as assessed by magnetic resonance imaging in patients with mild-to-moderate hypertension - a prospective, randomised, double-blind comparison of telmisartan with metoprolol over a period of six months rationale and study design / M.G. Friedrich, B. Dahlof, U. Sechtem [et al.]; TELMAR Investigators // J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2003. – Vol. 4. – P. 234–243.

186. Refractory hypertension: evidence of heightened sympathetic activity as a cause of antihypertensive treatment failure / T. Dudenbostel, M. Acelajado, R. Pisoni [et al.] // Hypertension. – 2015, Jul. – Vol. 66, N 1. – P. 126–133.

187. 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.] // Journal of the American Medical Association. – 2004. – Vol. 292(19). – P. 2343–2349.

188. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE study / K. Wachtell, P.M. Okin, M.H. Olsen [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 116, N 7. – P. 700–705.

189. Regression of left ventricular hypertrophy as a surrogate end-point for morbid events in hypertension treatment trials / R.B. Devereux, E. Agabiti-Rosei, B. Dahlof [et al.] // Journal of Hypertension, Supplement. – 1996. – Vol. 14, N 2. – P. 95–102.

190. Reinnervation of renal afferent and efferent nerves at 5,5 and 11 months after catheter-based radiofrequency renal denervation in sheep / L.C. Booth, E.E. Nishi, S.T. Yao [et al.] // *Hypertension*. – 2015, Feb. – Vol. 65, N 2. – P. 393–400.

191. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy / M.P. Schlaich, D. Kaye, E. Lambert [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 560-5.

192. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension / M.J. Koren, R.B. Devereux, P.N. Casale [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1991, 1 Mar. – Vol. 114, N 5. – P. 345-52.

193. Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance imaging-determined left ventricular mass in essential hypertension / J. Burns, M.U. Sivananthan, S.G. Ball [et al.] // *Circulation*. – 2007, 17 Apr. – Vol. 115, N 15. – P. 1999–2005.

194. Relationship between Sympathetic Overactivity and Left Ventricular Hypertrophy in Resistant Hypertension / E. Ozel, A. Taslan, A. Ozturk [et al.] // *Hellenic. J. Cardiol.* – 2015, Nov-Dec. – Vol. 56, N 6. – P. 501-6.

195. Relationship of left ventricular mass to impairment of coronary vasodilator reserve in hypertensive heart disease / J.L. Houghton, L.M. Pisant, A.A. Carr [et al.] // *Am. Heart J.* – 1991, Apr. – Vol. 121, N 4. – P. 1107–1112.

196. Renal artery denervation for treatment of patients with self-reported obstructive sleep apnea and resistant hypertension: results from the Global SYMPPLICITY Registry / D. Linz, G. Mancina, F. Mahfoud [et al.]; Global SYMPPLICITY Registry Investigators // *J. Hypertens.* – 2017, Jan. – Vol. 35, N 1. – P. 148–153.

197. Renal denervation – current evidence and perspectives / E. Warchoła-Celińska, A. Prejbisz, E. Florczak [et al.]. – Warsaw: Poland Postep Kardiol Inter. Institute of Cardiology, 2013. – Vol. 9, N 4 (34). – P. 362–368.

198. Renal denervation in hypertensive patients not on blood pressure lowering drugs / R.L. De Lager, M.F. Sanders, M.L. Bots [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2016, Sep. – Vol. 105, N 9. – P. 755-62.

199. Renal denervation in moderate treatment-resistant hypertension / C. Ott, F. Mahfoud, A. Schmid [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013, 12 Nov. – Vol. 62, N 20. – P. 1880-6.

200. Renal denervation reduces office and ambulatory heart rate in patients with uncontrolled hypertension: 12-month outcomes from the global SYMPLICITYregistry / M. Bohm, C. Ukena, S. Ewen [et al.]; Global SYMPLICITY Registry Investigators // J Hypertens. – 2016, Dec. – Vol. 34, N 12. – P. 2480–2486.

201. Renal sensory and sympathetic nerves reinnervate the kidney in a similar time-dependent fashion after renal denervation in rats / J. Mulder, T. Hokfelt, M.M. Knuepfer [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2013, 15 Apr. – Vol. 304, N 8. – P. 675-82.

202. Renal Sympathetic Denervation by CT-scan-Guided Periarterial Ethanol Injection in Sheep / K. Firouznia, S.J. Hosseininassab, S. Amanpour [et al.] // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2015, Aug. – Vol. 38, N 4. – P. 977-84.

203. Renal sympathetic denervation for treatment of patients with heart failure: summary of the available evidence / W. Namas, J. Koistinen, T. Paana [et al.] // Ann Med. – 2017, 10 Feb. – Vol. 1–12. – doi: 10.1080/07853890.2017.1282168.

204. 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.] // Lancet. – 2010, 4 Dec. – Vol. 376, N 9756. – P. 1903-9.

205. Renal sympathetic denervation in therapy resistant hypertension – pathophysiological aspects and predictors for treatment success / K. Fengler, K.P. Rommel, T. Okon [et al.] // World J. Cardiol. – 2016, 26 Aug. – Vol. 8, N 8. – P. 436–446.

206. 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.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2012, 6 March. – Vol. 59, N 10. – P. 901-9.

207. Resistant hypertension and left ventricular hypertrophy: an overview / C. Cuspidi, A. Vaccarella, F. Negri [et al.] // J. Am. Soc. Hypertens. – 2010, Nov-Dec. – Vol. 4, N 6. – P. 319-24.

208. Resistant hypertension in patients with type 2 diabetes: clinical correlates and association with complications / A. Solini, G. Zoppini, E. Orsi [et al.]; RIACE study group // J. Hypertension. – 2014, Dec. – Vol. 32, N 12. – P. 2401-10.

209. Resistant hypertension, patient characteristics, and risk of stroke / C.Y. Hung, K.Y. Wang, T.J. Wu [et al.] // PLoS ONE. – 2014, 4 Aug. – Vol. 9, N 8. – P. e104362. – doi: 10.1371/journal.pone.0104362.

210. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research / D.A. Calhoun, D. Jones, S. Textor [et al.] // Hypertension. – 2008. – Vol. 51. – P. 1403–1419.

211. Response and non-response to renal denervation: who is the ideal candidate? / C. Ukena, B. Cremers, S. Ewen [et al.]. // EuroIntervention. – 2013, May. – Vol. 9 Suppl. R. – P. R54–R57.

212. Sagawa K. Baroreflex control of systemic arterial pressure and vascular bed / K. Sagawa // Handbook of Physiology. The Cardiovascular System. Peripheral Circulation and Organ Blood Flow. Am. Physiol. Soc. – Bethesda, MD, 1983. – Sect. 2, Vol. III, Pt. 2, Chapt. 14. – P. 453–496.

213. Saraste A. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the assessment of myocardial infarction and viability / A. Saraste, S. Nekolla, M. Schwaiger // J. Nucl. Cardiol. – 2008, Jan-Feb. – Vol. 15, N 1. – P. 105-17.

214. Savica V. The effect of nutrition on blood pressure / V. Savica, G. Bellinghieri, J.D. Kopple // Ann. Rev. Nutr. – 2010. – Vol. 21. – P. 365–401.

215. Scheffers I.J. Carotid baroreflex activation: past, present, and future / I.J. Scheffers, A.A. Kroon, P.W. de Leeuw // Curr. Hypertens. Rep. – 2010, Apr. – Vol. 12, N 2. – P. 61-6.

216. Secondary hypertension in a blood pressure clinic / A.M. Sinclair, C.G. Isles, I. Brown [et al.] // Arch Intern Med. – 1987. – Vol. 147. – P. 1289–1293.
217. Selected major risk factors and global and regional burden of disease / M. Ezzati, A.D. Lopez, A. Rodgers [et al.]; Comparative Risk Assessment Collaboration Group // Lancet. – 2002, 2 Nov. – Vol. 360, N 9343. – P. 1347-60.
218. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure / Aram V. Chobanian, George L. Bakris, Henry R. Black [et al.] // Hypertension. – 2003. – Vol. 42. – P. 1206–1252.
219. Sherry R. Importance of the Renal Nerves in the Pathogenesis of Experimental Hypertension / R. Sherry, S.R. Winternitz, S. Oparil // Hypertension. – 1982. – N 4 (SUSP III). – P. 108–115.
220. Sipahioglu N.T. Closer look at white-coat hypertension / N.T. Sipahioglu, F. Sipahioglu // World J. Methodol. – 2014, 26 Sep. – Vol. 4, N 3. – P. 144-50.
221. Srinath Reddy K. Diet, nutrition and the prevention of hypertension and cardiovascular diseases / Srinath Reddy K., M.B. Katan // Public Health Nutr. – 2004. – Vol. 7. – P. 167–186.
222. Strauer B.E. The significance of coronary reserve in clinical heart disease / B.E. Strauer // J. Am. Coll. Cardiol. – 1990. – Vol. 15. – P. 775-83.
223. Subendocardial enhancement in gadolinium-diethylene-triamine-pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging in aortic stenosis / K. Ochiai, Y. Ishibashi, T. Shimada [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1999, 15 May. – Vol. 83, N 10. – P. 1443-6.
224. Subtypes of resistant hypertension based on Out-of-Office blood pressure measurement / Taku Obara, Takayoshi Ohkubo, Nariyasu Mano [et al.] // Hypertension. – 2011. – Vol. 58. – P. e28.
225. Surgical treatment of essential hypertension resistant to medical treatment: Report of two cases / E. Ozyurt, S.A. Oquzoqlu, A.H. Kaya [et al.] // Anadol. Kardiyol. Derg. – 2002, Mar. – Vol. 2, N 1. – P. 40-4.

226. Sympathectomy or doxazosin, but not propranolol, blunt myocardial interstitial fibrosis in pressure-overload hypertrophy / S. Perlini, G. Palladini, I. Ferrero [et al.] // *Hypertension*. – 2005, Nov. – Vol. 46, N 5. – P. 1213-8.

227. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrin reuptake and angiotensin neuromodulation / M.P. Schlaich, E. Lambert, D. Kaye [et al.] // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 43. – P. 169-75.

228. TCT-12 long-term follow-up of catheter-based renal denervation for resistant hypertension confirms durable blood pressure reduction / H. Krum, M. Schlaich, P.A. Sobotka [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60. – doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.017.

229. TCT-761 Long-term (three-year) safety and effectiveness from the Global SYMPPLICITY Registry of renal denervation in a real world patient population with uncontrolled hypertension [Electronic Resource] / F. Mahfoud, N. Brilakis, M. Bohm [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016, 1 Nov. – N 68. – URL: https://www.pcronline.com/eurointervention/AbstractsEuroPCR2016_issue/abstracts-euroPCR-2016/Euro16A-OP0304/long-term-three-year-safety-and-effectiveness-from-the-global-symplicity-registry-of-renal-denervation-in-a-real-world-patient-population-with-uncontrolled-hypertension.html.

230. TCT-767 Effect of Renal Artery Denervation on Heart Rate: Insights from a Systematic Review and Meta-analysis / B. Toklu, F.H. Messerli, S.F. Rimoldi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016, 1 Nov. – Vol. 68, N 18S. – P. B310.

231. The 1988 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // *Arch. Intern. Med.* – 1988. – Vol. 148, N 5. – P. 1023–1038.

232. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288. – P. 2981–2997.

233. The effect of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension in relation to baseline blood pressure and secondary causes of hypertension / J. Vaclavik, R. Sedlak, J. Jarkovsky [et al.] // Biomed Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub. – 2013, March. – Vol. 157, N 1. – P. 150-5.

234. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebocontrolled trial in Chinese hypertensive patients / L. Liu, Y. Zhang, G. Liu [et al.] // J. Hypertens. – 2005. – Vol. 23. – P. 2157–2172.

235. The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension / I.W. Hammond, R.B. Devereux, M.H. Alderman [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1986, Mar. – Vol. 7, N 3. – P. 639-50.

236. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial / H. Lithell, L. Hansson, I. Skoog [et al.] // J. Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – P. 875–886.

237. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction / R.J. Kim, E. Wu, A. Rafael [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 1445–1453.

238. Tomanek R.J. Response of the coronary vasculature to myocardial hypertrophy / R.J. Tomanek // J. Am. Coll. Cardiol. – 1990. – Vol. 15, N 3. – P. 528–534.

239. Transcatheter Alcohol-Mediated Perivascular Renal Denervation With the Peregrine System: First-in-Human Experience / T.A. Fischell, A. Ebner, S. Gallo [et al.] // Jacc. Cardiovasc. Interv. – 2016, 28 Mar. – Vol. 9, N 6. – P. 589-98.

240. Treatment compliance among patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus in coastal Population of Southern India / Chythra R. Rao, Veena G. Kamath, Avinash Shetty [et al.] // Int. J. Prev. Med. – 2014, Aug. – Vol. 5, N 8. – P. 992–998.

241. Treatment-Resistant Hypertension and the Incidence of Cardiovascular Disease and End-Stage Renal Disease: Results From the Antihypertensive and Lipid-

Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) / P. Muntner, B.R. Davis, W.C. Cushman [et al.] // Hypertension. – 2014, Nov. – Vol. 64, N 5. – P. 1012-21.

242. 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 // J. Hum. Hypertens. – 2016, Nov. – Vol. 30, N 11. – P. 714–719.

243. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008 / B.M. Egan, Y. Zhao, R.N. Axon [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol. 124. – P. 1046–1058.

244. Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients with hypertrophy of the left ventricle / A. Polese, N. de Cesare, P. Montorsi [et al.] // Circulation. – 1991. – Vol. 83. – P. 845-53.

245. Validation of dynamic 3-dimensional whole heart magnetic resonance myocardial perfusion imaging against fractional flow reserve for the detection of significant coronary artery disease / R. Jogiya, S. Kozerke, G. Morton [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012, 21 Aug. – Vol. 60, N 8. – P. 756-65.

246. VALUE trial: long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk / S. Julius, S.E. Kjeldsen, H. Brunner [et al.]; For the VALUE Trial // Am. J. Hypertens. – 2003. – N 16. – P. 544–548.

247. White coat effect and masked uncontrolled hypertension in treated hypertensive-diabetic patients: prevalence and target organ damage / L.F. Leiria, M.D. Severo, P.S. Ledur [et al.] // J. Diabetes. – 2015, Sep. – Vol. 7, Vol. 5. – P. 699–707.

248. White coat hypertension is a cardiovascular risk factor: a 10-year follow-up-study / P.H. Gustavsen, A. Hoegholm, L.E. Bang [et al.] // J. Hum Hypertens. – 2003, Dec. – Vol. 17, N 12. – P. 811-7.

249. White-coat hypertension, as defined by ambulatory blood pressure monitoring, and subclinical cardiac organ damage: a meta-analysis / C. Cuspidi, M. Rescaldani, M. Tadic [et al.] // J. Hypertens. – 2015, Jan. – Vol. 33, N 1. – P. 24–32.