

Фальковская Алла Юрьевна

**Резистентная и контролируемая артериальные гипертонии,
ассоциированные с сахарным диабетом 2-го типа: оптимальная стратегия
обследования и лечения на основе использования современных
медицинских технологий**

14.01.05 – кардиология
(медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Томск – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор

Мордовин Виктор Федорович

Официальные оппоненты:

Барбараш Ольга Леонидовна

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», директор

Карпов Юрий Александрович

Доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, институт клинической кардиологии, отдел ангиологии, руководитель

Чумакова Галина Александровна

Доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии и общей врачебной практики с курсом дополнительного профессионального обучения, профессор кафедры

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Защита состоится «___» _____ 2021__ года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, ул. Киевская, 111 а Научно-исследовательский институт кардиологии

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 202__ года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук



Гракова Елена
Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Несмотря на значительный арсенал современных и доступных антигипертензивных препаратов артериальная гипертензия (АГ) продолжает оставаться лидирующей причиной кардиоваскулярных осложнений и смерти пациентов. Значимость АГ для сердечно-сосудистого прогноза подтверждается тем, что около 54% инсультов и 47% ишемической болезни сердца обусловлены повышенным артериальным давлением (АД) (Р. М. Kearney, 2005). Сочетание АГ с сахарным диабетом (СД) ускоряет поражение органов-мишеней (W. Duckworth, 2009), повышает риск развития резистентности к антигипертензивной терапии (M. Shahrivari, 2014) и частоту связанных с ней неблагоприятных кардиоваскулярных событий (S. Friedrich, 2014). Вместе с тем особенности клинического фенотипа больных СД с резистентной АГ (РАГ), в отличие от пациентов с контролируемым течением АГ, а также закономерности поражения органов-мишеней у больных СД с разными формами АГ сложны и до настоящего времени остаются недостаточно изученными. Предполагается, что сочетание повышенного АД и СД изменяет патогенез поражения органов-мишеней, однако конкретные данные, подтверждающие это предположение, единичны и неоднозначны.

Особую проблему представляет неуклонный рост заболеваемости СД (P. Saeedi, 2019), который, в свою очередь, повышает риск развития АГ (E. Ferrannini, 2012), что на фоне низкой приверженности больных к пожизненному приему препаратов (B. Vrijens, 2017; P. Gupta, 2017) может существенно осложнить ситуацию с контролем АД. В связи с этим совершенно очевидна необходимость новых, эффективных, патогенетически обоснованных технологий лечения, не зависящих от приверженности к фармакотерапии. Поскольку большое значение в патофизиологии частого сочетания АГ и СД, поражения органов-мишеней и формирования РАГ принадлежит хронической гиперактивации симпатической нервной системы, локальное воздействие на ее компоненты стало принципиально иной стратегией лечения АГ (D. Hering, 2017). Одним из таких активно изучаемых видов вмешательства является ренальная денервация (S. G. Worthley, 2013; M. D. Esler, R. E. Schmieder, 2010), эффективность которой подтверждена результатами тщательно спланированных шэм-контролируемых исследований (D. E. Kandzari, 2018; M. Azizi, 2018), в том числе в отсутствии антигипертензивной терапии (R. R. Townsend, 2017; M. Böhm, 2020). Немаловажно, что помимо снижения АД ренальная денервация может сопровождаться комплексом плеiotропных эффектов в виде защиты органов-мишеней, снижения степени хронического субклинического воспаления и благоприятного влияния на состояние углеводного обмена (H. Chen, 2018). Тем не менее, вопросы, касающиеся данных эффектов ренальной денервации у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, в том числе в отдаленном периоде наблюдения, остаются открытыми, что обуславливает актуальность настоящего исследования. При этом изучение динамики комплекса биохимических показателей в сопоставлении с изменением структурно-функционального состояния органов-мишеней должно дать ясное представление о роли негемодинамических факторов в формировании кардиоваскулярных осложнений у больных РАГ, ассоциированной с СД, и может стать основой таргетного лечения.

Согласно современным данным нервные окончания наиболее близко расположены к стенке почечных артерий в их дистальных сегментах (K. Sakakura, 2014), в связи с чем дистальная методика денервации обеспечивает более выраженное подавление симпатической активности (J. R. Henegar, 2015; F. Mahfoud, 2015) и снижение АД (S. E. Pekarskiy, 2017). Однако следует признать, что безопасность глубокого введения контраста и близкого к почечной ткани воздействия радиочастотной энергии у больных РАГ, ассоциированной с СД, относящихся к категории высокого риска развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) (М. В. Шестакова, 2009), остается неизученной. Кроме того, значительное снижение АД на фоне структурно-функциональных изменений почек и нарушения почечной ауторегуляции может вызвать некомпенсированное уменьшение перфузии почек, тканевую гипоксию и снижение

клубочковой фильтрации, для которой дополнительную роль может играть реализация механизма обратной тубулогломерулярной связи. В связи с этим оценка безопасности дистальной методики в отношении функции почек у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, является одним из актуальных направлений исследований ренальной денервации, определяющих возможность ее клинического применения.

В последние годы была предложена новая классификация АГ, основанная на качестве контроля АД и количестве принимаемых антигипертензивных средств (Т. Dudenbostel, 2016). Согласно этой классификации крайним фенотипом неконтролируемой АГ служит рефрактерная АГ, при которой не удается достигнуть целевого АД, несмотря на прием пяти и более антигипертензивных препаратов, включая спиронолактон. Отсутствие контроля АД при использовании от трех до четырех препаратов было отнесено к неконтролируемой РАГ. Закономерно, что пациенты с рефрактерной АГ отличаются от больных с неконтролируемой РАГ более высокой частотой поражения органов-мишеней, развития инсультов, инфарктов и сердечной недостаточности (R. Modolo, 2015). Предполагается, что для рефрактерной АГ наиболее вероятна нейрогенная этиология с симпатической гиперактивацией, а для неконтролируемой РАГ свойственен объем-зависимый механизм повышения АД, поэтому эти две формы АГ могут иметь существенные различия по клиническому фенотипу и степени антигипертензивного ответа на ренальную денервацию. Тем не менее, вопросы клинических особенностей больных с сочетанием рефрактерной АГ и СД, а также антигипертензивной эффективности ренальной денервации у этих пациентов остаются дискуссионными.

Степень разработанности темы исследования

Имеющиеся к настоящему времени данные об особенностях клинического фенотипа у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, носят весьма противоречивый характер (Н. Yokoyama, 2015; D. M. Ciobanu, 2015; A. Solini, 2014; A. Papazafiropoulou, 2011; A. Mohammad, 2017; K. M. Hanus, 2017), а аспекты фенотипических различий больных СД с резистентной и контролируемой АГ до сих пор изучены недостаточно. Сведений о закономерностях поражения органов-мишеней при сочетании РАГ и СД крайне мало, опубликованные данные в большинстве случаев ограничиваются РАГ без СД либо сочетанием СД с контролируемой АГ.

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

Цель исследования: изучить особенности кардиоваскулярной патологии у больных АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, в зависимости от качества контроля АД, исследовать закономерности формирования повреждений органов-мишеней при РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, разработать оптимальную стратегию обследования и высокотехнологичного лечения на основе воздействия на локальные компоненты симпатической нервной системы.

Задачи исследования

1. Представить характеристику клинических особенностей и исследовать клинко-патофизиологические закономерности структурно-функционального состояния органов-мишеней при резистентной и контролируемой АГ, ассоциированных с СД 2-го типа.
2. Определить характер и степень выраженности изменений нейрогуморального статуса, цитокинового и адипокинового профиля, маркеров эндотелиальной дисфункции, факторов роста и фиброза у больных резистентной АГ, ассоциированной с диабетом 2-го типа.
3. Определить связь развития структурно-функциональных изменений органов-мишеней и внутриорганного (внутримозгового и внутрипочечного) кровотока у пациентов с резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, с изменениями нейрогуморального статуса, цитокинового и адипокинового профиля, маркеров эндотелиальной дисфункции, факторов роста и фиброза.
4. Исследовать антигипертензивную, органопротективную и плеiotропную эффективность ренальной денервации методом радиочастотной абляции у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, в течение 2 лет наблюдения.
5. Изучить механизмы и предикторы реализации антигипертензивного эффекта ренальной денервации у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа.
6. Сравнить нефропротективную эффективность и безопасность стандартной и анатомически оптимизированной методик ренальной денервации у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, в течение 2 лет наблюдения.
7. Изучить клиническую характеристику и эффективность ренальной денервации у больных СД 2-го типа с рефрактерной АГ в сравнении с неконтролируемой резистентной АГ.

Научная новизна работы

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

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

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

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

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

- Представлена модель прогнозирования эффективности ренальной денервации у больных резистентной АГ в сочетании с СД 2-го типа. Обоснована необходимость комплексной оценки исходных показателей суточного мониторирования АД, концентрации

биомаркеров фиброза и симпатической активности с целью прогнозирования целесообразности проведения процедуры денервации почечных артерий с целью снижения АД.

Теоретическая и практическая значимость

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

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

Методология и методы исследования

Для решения поставленных задач работа была разделена на 3 блока (2 диагностических и 1 интервенционный). Структура диссертационной работы представлена на рисунке 1.

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

Рисунок 1 – Структура диссертационной работы

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

Предметы исследования:

- особенности клинического, нейроэндокринного статуса и поражений органов-мишеней у больных резистентной и контролируемой АГ в сочетании с СД 2-го типа;
- особенности цитокинового и адипокинового профиля, а также уровня маркеров эндотелиальной дисфункции и сосудистого фиброза у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, и их роль в формировании поражений органов-мишеней;
- антигипертензивные, органопротективные и плеiotропные эффекты ренальной денервации методом радиочастотной абляции у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, в течение 2 лет наблюдения;
- вопросы безопасности ренальной денервации в отношении функции почек у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, по данным 2 лет наблюдения;
- механизмы и предикторы реализации антигипертензивного и органопротективного эффектов ренальной денервации у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа.

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

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

Связь работы с научными программами

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

Гипотезы исследования

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

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

Больные СД 2-го типа с рефрактерной АГ имеют особенности нейро-метаболического профиля и состояния эндотелиальной функции, а также более выраженный антигипертензивный ответ на ренальную денервацию по сравнению с больными неконтролируемой резистентной АГ.

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

Положения, выносимые на защиту:

1. Резистентная АГ, ассоциированная с СД 2-го типа, представляет собой особую форму АГ, характеризующуюся значимыми особенностями гормонально-метаболического и цитокинового профиля.
2. Коррекция выявленных гормонально-метаболических и провоспалительных изменений, характерных для резистентной АГ, ассоциированной с СД, может быть достигнута эндоваскулярным воздействием на локальные компоненты симпатoadреналовой системы.
3. Антигипертензивный ответ на ренальную денервацию зависит от исходного состояния водно-солевого обмена, характеристик сосудистой стенки, биохимических маркеров сосудистой жесткости, симпатической активности и провоспалительных цитокинов.
4. Снижение степени хронического низкоинтенсивного воспаления является независимым механизмом обратного развития поражения органов-мишеней при резистентной АГ,

ассоциированной с СД, не имеющим прямой связи с выраженностью антигипертензивного ответа.

5. Дистальная методика сопоставима со стандартным режимом по профилю безопасности и нефропротективному эффекту.
6. Больные СД с рефрактерной АГ отличаются от пациентов с СД с неконтролируемой резистентной АГ более выраженными нарушениями метаболического профиля и эндотелиальной функции, а также лучшим ответом на ренальную денервацию.

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

Апробация материалов диссертации. Материалы диссертации были представлены и обсуждались на: Российском национальном конгрессе кардиологов «Перспективы российской кардиологии» (Москва, 2005).; II Всероссийской научно-практической конференции «Артериальная гипертензия в практике врача терапевта, невролога, эндокринолога и терапевта» (Москва, 2006); Региональной конференции «Артериальная гипертензия: органное поражение и сопутствующая патология. Современное состояние проблемы» (Томск, 2006); II Всероссийской научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты артериальной гипертензии» (Казань, 2007); II Съезде кардиологов Сибирского Федерального округа (Томск, 2007); Региональной научно – практической конференции «Актуальные проблемы кардиологии» (Томск, 2008); Региональной научно-практической конференции «Научные достижения – в практику» (Томск, 2008); Российском конгрессе кардиологов (Москва, 2009); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания: современные подходы к диагностике и лечению (Томск, 2012); III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современная эндокринология: проблемы, инновации, решения» (Томск, 2013); IV Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук», совместно с VIII международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XX ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» (Тюмень, 2013); Отчетной научной сессии ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН «Актуальные проблемы кардиологии» (Томск, 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); IV Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2015); VI съезде кардиологов Сибирского Федерального округа «Трансляционная кардиология – путь к прогрессу!» (Томск, 2015); Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2015); VIII Невском радиологическом форуме (Санкт-Петербург, 2015); КОНГРЕСС ЗДРАВ (Томск, 2015); VI международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с X Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» (Тюмень, 2015); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Проблемы кардиологии: От первичной профилактики до высоких технологий» (Ташкент, Узбекистан, 2016); V Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2016); XII ежегодном Всероссийском конгрессе по артериальной гипертензии (Москва, 2016); V международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2016); VII международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XI Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIII ежегодной научно-

практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» (Нижний Новгород, 2016); Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология-2016: вызовы и пути решения» (Екатеринбург, 2016); КОНГРЕСС ЗДРАВ (Томск, 2016); XIII Всероссийском форуме «Артериальная гипертензия 2017 как междисциплинарная проблема» (Уфа, 2017); VIII международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIV Ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» (Тюмень, 2017); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Первоочередные задачи развития кардиологии и кардиохирургии в Узбекистане» (Ташкент, Узбекистан, 2017); VI Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2017); VII Съезде кардиологов СФО «Будущее – за пациент ориентированной кардиологией» совместно с VII Всероссийской конференцией «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани» (Омск, 2017); конгрессе «Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации» (Санкт-Петербург, 2017); научно-практической конференции «Современная эндокринология на пересечении науки и практики» (Томск, 2017); XIV Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия 2018: на перекрестке мнений» (Москва, 2018); VI Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2018); Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019); III Российской мультидисциплинарной конференции с международным участием «Сахарный диабет – 2019: от мониторинга к управлению» (Новосибирск, 2019); Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология 2020 — новые вызовы и новые решения», Казань, 29 сентября – 1 октября 2020 г Sixteenth European Meeting of Hypertension (Madrid, 2006); Seventeenth European Meeting of Hypertension (Milan, 2007); ESC Congress 2007 (Vienna, Austria, 2007); VIII Internationale Congress – EUROMEDICA VIII (Hannover, 2008); European and International Meeting of Hypertension (Berlin, 2008); European Meeting on Hypertension (Milan, 2009); 23rd European meeting on hypertension and cardiovascular protection (Milan, 2013); 25th European meeting on hypertension and cardiovascular protection (Milan, 2015); научно-практической конференции «Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини» (Харьков, 2015); 26th European meeting on hypertension and cardiovascular protection (Paris, 2016); 2017 Annual meeting of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) (Paris, 2017); 27th ESH Meeting (Milan, 2017); ESC Congress (Barcelona, 2017); Науково-практичної конференції «Цукровий діабет як інтегральна-проблема внутрішньої медицини» (Харькові, 2017); 28th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (Barcelona, 2018); ESC Congress (Munich, Germany, 2018); 29th European meeting of hypertension and cardiovascular protection (Milan, 2019); ESC Congress 2019 (Paris, 2019).

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

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

Публикации

По теме диссертации опубликовано всего 138 печатных работ, из них 19 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 1 глава в монографии; тезисы в материалах международных (58) и всероссийских (59) конгрессов, съездов и конференций и 1 патент.

Структура диссертации

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в отделении артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ в соответствии с принципами Хельсинской декларации и одобрена Локальным Этическим комитетом. Набор пациентов проводился на базе отделения артериальных гипертензий (руководитель – д-р мед. наук, профессор Виктор Федорович Мордовин) НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН (директор – академик РАН Сергей Валентинович Попов). В исследование включено 333 пациента в возрасте 40–75 лет, из них: 96 пациентов с контролируемой АГ в сочетании с СД 2-го типа (основная группа 2), 74 больных РАГ, ассоциированной с СД (основная группа 1), 119 больных РАГ без СД (группа сравнения 1) и 44 больных контролируемой АГ без СД (группа сравнения 2). Данные пациентов с контролируемой АГ набраны из числа больных, закончивших проведенные на базе отделения артериальных гипертензий НИИ Кардиологии Томского НИМЦ исследования по изучению эффективности 6-месячной терапии различными классами антигипертензивных препаратов с использованием одного–двух антигипертензивных средств.

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

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

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

Критерии включения и невключения пациентов в исследование, критерии исключения:

а) общие критерии включения: 1) лица обоего пола от 18 до 80 лет; 2) подписанное информированное согласие;

б) общие критерии невключения в исследование: 1) отказ от участия в исследовании; 2) симптоматические АГ; 3) тяжелое течение СД, $HbA_{1c} > 10\%$; 4) СД 1-го типа; 5) $pCKF < 30$ мл/мин/1,73 м²; 6) беременность; 7) наличие признаков обострения хронической ИБС (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия); 8) перенесенные менее года назад острые сосудистые осложнения, нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность выше 2 ФК (NYHA), тяжелые сопутствующие заболевания; 9) прием препаратов, влияющих на уровень АД (нестероидных противовоспалительных средств, симпатомиметиков, оральных контрацептивов и др.); 10) аллергические реакции на используемые диагностические и лечебные препараты; 11) любые другие клинически значимые заболевания, препятствующие участию в исследовании (по оценке исследователя); 12) низкая приверженность к лечению.

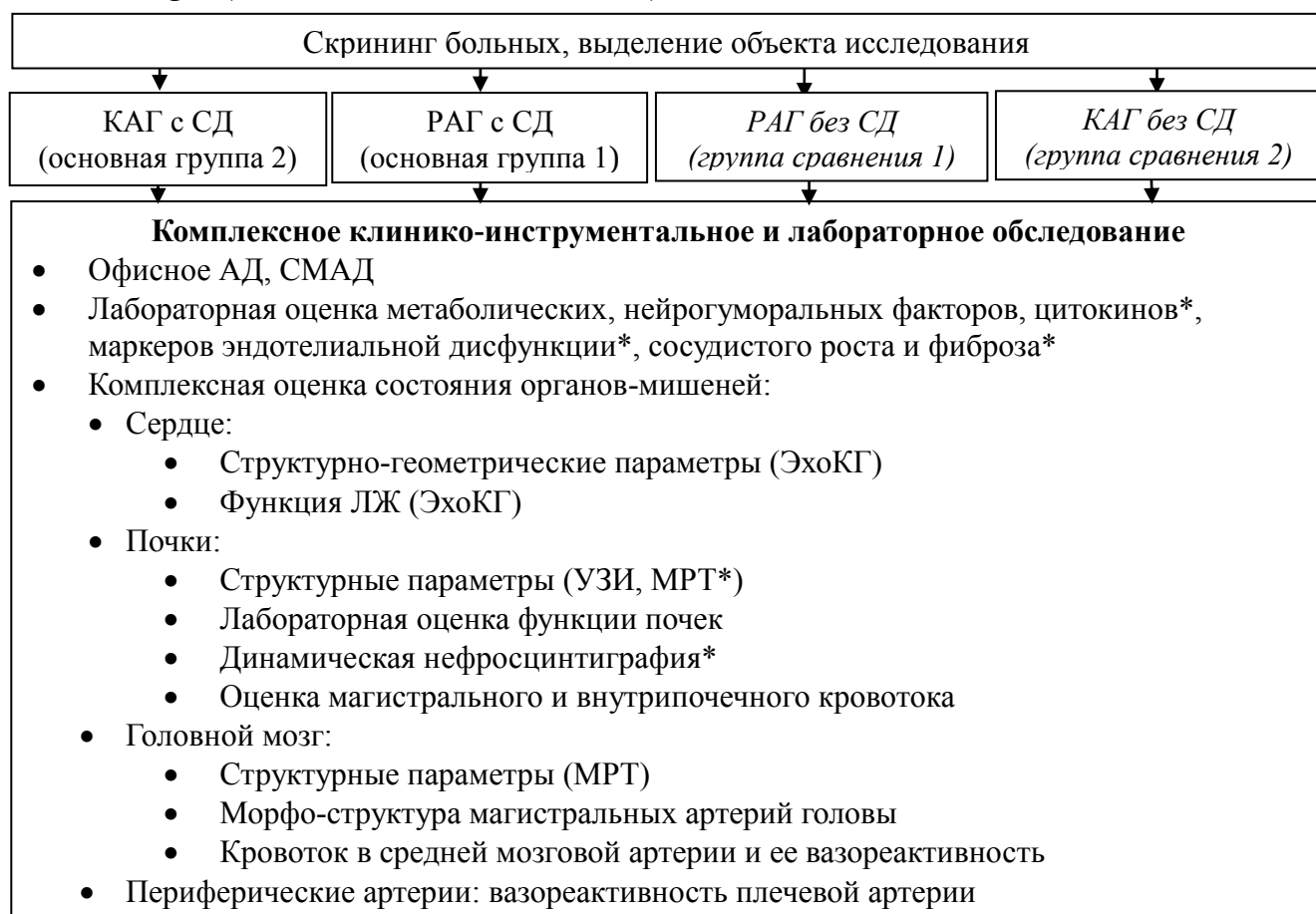
Критерии не включения для больных РАГ: 1) среднесуточное систолическое АД <135 мм рт. ст. по данным суточного мониторинга АД (СМАД); 2) значимый стеноз почечных артерий; 3) диаметр почечной артерии менее 3 мм.

Критерии не включения для больных контролируемой АГ: 1) АД >140 мм рт.ст., кризовое течение АГ; 2) наличие неврологической симптоматики, черепно-мозговых травм и нейроинфекций в анамнезе, мозговых инсультов и транзиторных ишемических атак вне зависимости от срока давности.

Виды исследований: сравнительное одномоментное (поперечное) исследование и проспективное интервенционное исследование эффективности ренальной денервации в течение 2 лет наблюдения. Оценка изменений оценки МРТ-признаков структурных повреждений головного мозга проводилась через 3 года после вмешательства. Дополнительно в рамках интервенционного исследования проведено двойное слепое сравнительное исследование двух методов ренальной денервации (стандартной и дистальной).

Дизайн исследования

Алгоритм обследования больных представлен на рисунке 2. Сравнение групп больных с сопоставимым уровнем АД позволяло оценить роль диабет-ассоциированных нарушений, а при сравнении больных СД с разным качеством контроля была изучена роль контроля АД в развитии поражения органов-мишеней. Эффективность ренальной денервации изучена по результатам проспективного интервенционного исследования (скрининг пациентов проходил с марта 2010 г. по декабрь 2018 г.). Выполненные исследования зарегистрированы на сайте ClinicalTrial.gov (NCT02667912 и NCT01499810).



Примечание: * – выполнялось только у больных РАГ.

Рисунок 2 – Алгоритм обследования больных

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

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнено стандартное клиническое обследование согласно действующим рекомендациям по артериальной гипертензии у взрослых, включающее сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование.

Перечень параметров, оцениваемых в исследовании

Данные клинического обследования:

- Оценка приверженности к лечению (включая информацию о количестве и классах препаратов, регулярности приема) – по данным опроса.
- ИМТ – по формуле Кетле (вес (кг)/рост (м)²). ИМТ 28,5–24,9 кг/м² относили к нормальным значениям, 25–29,9 кг/м² – к избыточной массе тела, ИМТ от 30 до 34,9 кг/м² соответствовал ожирению 1 степени, от 35 до 39,9 кг/м² – ожирению 2 степени, а при ИМТ >40 кг/м² – ожирению 3 степени (ВОЗ 1999 г.).
- Окружность талии (ОТ) измеряли сантиметровой лентой на половине расстояния от нижнего края последнего ребра до переднего верхнего гребня подвздошной кости в положении стоя. Критериями абдоминального ожирения считали ОТ ≥102 см у мужчин и ОТ ≥88 см у женщин.

Лабораторные данные: всем пациентам на базе клинико-диагностической лаборатории НИИ кардиологии (руководитель – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник Т. Е. Суслова) выполнялись рутинные методы исследования, включавшие общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, исследование мочи на суточный белок. Дополнительно проводили количественное определение ряда биохимических показателей методом иммуноферментного анализа (ИФА) согласно инструкциям производителей:

- инсулин и С-пептид в сыворотке крови (Монобайд Инк, США);
- степень резистентности к инсулину оценивали на основе модели гомеостаза (Homeostasis Model Assessment) с определением индекса инсулинорезистентности HOMA-IR, который вычисляли по формуле: [инсулин натощак (мкМЕ/мл) × глюкоза крови натощак (ммоль/л)] / 22,5;
- гликозилированный гемоглобин (HbA1c) (ионнообменный способ, наборы BIOCON, Germany);
- активный ренин (наборы для определения активного ренина в сыворотке и плазме IBL International, Германия); альдостерон (наборы DBC, Канада);
- лептин, резистин, адипонектин (наборы Mediagnost, Германия));
- матриксные металлопротеиназы (ММП) и тканевой ингибитор ММП 1 типа: ММП-2 (наборы R&D Systems, США), ТИМП-1 и ММП-9 (наборы affymetrix eBioscience, США);
- мозговой натрийуретический пептид (BNP фрагмент EIA) и высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ) (наборы Biomerica, Германия);
- предшественник предсердного натрийуретического пептида (pro-ANP) (наборы Biomedica, Австрия);
- растворимые молекулы межклеточной адгезии (sICAM-1) и ростовой фактор дифференциации-15 (GDF-15) сыворотки крови (метод мультиплексного иммуноанализа с использованием системы FLEXMAP 3D Luminex Corporation и диагностической панели Human Cardiovascular Disease Panel 2 (Merck KGaA, Milliplex; Darmshadt));
- асимметричный диметиларгинин (АДМА) (наборы Immunodiagnostik AG, Германия);
- цистатин С (наборы Bio Vendor, Чехия);
- провоспалительные цитокины крови: ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10 (метод твердофазного иммуноферментного анализа с помощью специализированных тест-систем фирмы «Вектор-Бест», Новосибирск);
- инсулиноподобный фактор роста (наборы IGF-1 ELISA Kit, Immunodiagnosics Systems Ltd (IDS Ltd), Германия);
- трансформирующий фактор роста бета-1 (наборы TGF-β Platinum ELISA, eBioscience, Австрия);
- суточная экскреция альбумина (иммунотурбодиметрический метод с использованием полуавтоматического биохимического анализатора FP-900 и стандартных наборов фирмы RANDOX (Англия) и ORGenTec Diagnostika);

- суточная экскреция белка, ионов калия и натрия (количественный метод на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab);
- метанефрины и норметанефрины в суточной моче (ИФА, набор IBL International).

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

Данные инструментальных исследований

- Офисное АД (аускультативно-осциллометрический метод по стандартной методике Н. С. Короткова согласно действующим Российским рекомендациям по артериальной гипертензии у взрослых).
- Параметры суточного амбулаторного мониторингирования АД (СМАД): процедуру выполняли системами полностью автоматического измерения артериального давления АВРМ-04 (Meditech, Венгрия) и BpLab (ООО «Петр Телегин», Россия), основанными на осциллометрическом методе. В исследование включали протоколы СМАД с процентом успешных измерений >80.
- Данные трансторакальной эхокардиографии, ультразвукового сканирования с доплеровским исследованием кровотока в магистральных и сегментарных почечных артериях, сонных артериях: исследования выполняли по общепринятым методикам на ультразвуковых диагностических системах экспертного класса согласно стандартным протоколам (на базе отделения функциональной и ультразвуковой диагностики НИИ кардиологии (руководитель – д-р мед. наук, профессор А. А. Соколов)). Массу миокарда рассчитывали по формуле В. L. Troy в модификации R. B. Devereux и индексировали к площади поверхности тела и к росту в степени 2,7.
- Параметры транскраниальной доплерографии средних мозговых артерий (СМА), проведенной на ультразвуковых диагностических системах экспертного класса с помощью темпорального датчика 2,5–4 мГц с использованием режима транскраниального сканирования через темпоральный доступ, – по стандартной методике. Вазореактивность СМА оценивали по результатам проб с задержкой дыхания и гипервентиляцией. Общий цереброваскулярный резерв рассчитывали как отношение разности пиковых скоростей кровотока в СМА при гипер- и гипokaпнии к исходной скорости кровотока, выраженное в процентах.
- Вазореактивность плечевой артерии – по данным пробы с реактивной гиперемией, предложенной D. Celermajer и соавторами (1992).
- Результаты динамической нефросцинтиграфии с ^{99m}Tc-пентатехом, проведенной в лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии (руководитель – д-р мед. наук К. В. Завадовский).
- Данные МРТ почек, надпочечников и почечных артерий, выполненной в отделении рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ (руководитель – проф., д.м.н. В. Ю. Усов) на магнитно-резонансном томографе Titan Vantage e фирмы Toshiba Medical с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла в стандартных режимах. Для контрастного усиления стенки почечных артерий (ПА) применяли 0,5 М раствор гадодиамида («Омнискан», «Никомед») внутривенно в дозировке 0,2 мл на килограмм массы тела пациента. Интенсивность МРТ сигнала от стенки артерий на T1-взвешенных спин-эхо изображениях до и после введения контраста. Накопление контраста оценивали полуколичественным методом с расчетом индексов усиления (ИУ) по отношению постконтрастного T1-изображения к исходному. ИУ измеряли в трех точках – устье, средней и дистальной части ствола ПА. Для исключения стенозов ПА измеряли их диаметр в устье с визуальной оценкой всего ствола артерии.
- Данные МРТ головного мозга (аппараты Magnetom-OPEN (Siemens AG, Германия, 0,5 Тесла) и Titan Vantage (Toshiba Medical 1,5 Тесла)), выполненной в отделении рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ (руководитель – проф., д.м.н. В. Ю. Усов). Толщина срезов – 6 мм. Анализ томограмм заключался в выявлении МРТ-признаков внутричерепной гипертензии (ВЧГ), нарушения ликвородинамики (НЛД) и участков цереброваскулярной ишемии (фокальные

повреждения белого вещества (ФПБВ) и лакунарные инфаркты). Признаками ВЧГ являлись: повреждение белого вещества (ПБВ) в перивентрикулярной области (ПВО) и расширение борозд коры головного мозга. Дополнительно рассчитывали индекс Эванса (отношение расстояния между самыми латеральными участками передних рогов к максимальному расстоянию между внутренними пластинками костей черепа) и лобно-затылочный индекс (отношение суммы размеров передних и задних рогов боковых желудочков к удвоенному бипариетальному размеру головного мозга).

- Данные рентгенконтрастной селективной ангиографии почечных артерий, проведенной стандартным методом через феморальный и радиальные доступы.
- Наличие коронарного атеросклероза оценивали по результатам коронарной ангиографии, выполненной по стандартной методике M. Judkins (1967).

Анализируемые показатели

Первичная конечная точка эффективности

Снижение систолического АД по данным СМАД ≥ 10 мм рт. ст.

Вторичные конечные точки эффективности

Достижение целевого уровня офисного АД, снижение офисного АД, обратное развитие поражений органов-мишеней (уменьшение массы миокарда ЛЖ ≥ 10 г., регресс / отсутствие прогрессирования МРТ-признаков структурных повреждений головного мозга, почек, сосудистой стенки ПА).

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

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

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

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA ver. 10.0 for Windows. Данные представлены в виде медианы (Me) и квартильного размаха (Q25; Q75 – 25-й и 75-й процентиля) или средней величины (M) и стандартного отклонения (SD): $M \pm SD$, а также доверительных интервалов $M[95\% \text{ ДИ}]$. Согласие с нормальным законом распределения признаков определяли по критериям Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро-Вилка. Однородность генеральных дисперсий оценивали с помощью теста Левена. При нормальном распределении применяли параметрические методы анализа, при отсутствии нормального распределения – непараметрические методы. При сравнительном анализе двух несвязанных групп использовали t-критерий Стьюдента или непараметрические критерии Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова. Сравнительный анализ двух зависимых групп проводили с помощью параметрического t-критерия Стьюдента или непараметрического критерия Вилкоксона и критерия знаков. Анализ качественных данных проводили по таблицам сопряженности с использованием критерия хи-квадрата Пирсона и критерия Фишера (для таблиц 2×2); для зависимых переменных применяли критерий Мак-Немара. Для поиска возможных взаимосвязей проводили корреляционный анализ количественных признаков (параметрический корреляционный анализ Пирсона и непараметрический метод Спирмена). Для выявления предикторов развития анализируемых эффектов использовали метод множественной регрессии. Критический уровень значимости p для всех процедур

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

В таблице 1 представлена клиническая характеристика обследованных больных. Сравнение больных СД в зависимости от качества контроля АД позволило установить, что пациенты в группе РАГ+СД были старше больных контролируемой АГ (КАГ) с СД (на 7,9 года, $p<0,0001$), имели более продолжительное течение как АГ (на 13,9 года, $p<0,0001$), так и СД (на 2,4 года, $p=0,02$). Также обращало на себя внимание, что АГ в группе РАГ+СД развивалась в среднем на 5,3 года раньше (в $37,7\pm1,5$ года и $43,0\pm8,9$ года, соответственно, $p<0,0001$), тогда как начало СД в группе РАГ+СД было в среднем на 5,2 года позже, чем в группе КАГ+СД (в $51,5\pm9,4$ года и $46,3\pm6,9$ года, соответственно, $p=0,001$). Более позднее начало СД у лиц с РАГ может отражать иной механизм его развития, не исключаяющий ятрогенного влияния продолжительной антигипертензивной терапии и самостоятельного диабетогенного эффекта длительно существующей АГ и гиперсимпатикотонии. Уровень HbA_{1c} в группе РАГ+СД по сравнению с группой КАГ+СД был значимо ниже (на 1,4%, $p=0,004$), что могло быть обусловлено более частым использованием инсулинотерапии (ИТ). В соответствии с современными представлениями о роли альдостерона и сосудистой жесткости в патогенезе РАГ средний уровень этого гормона и пульсового АД у больных РАГ+СД по сравнению с больными КАГ+СД был существенно выше. При этом реализация негеномных эффектов альдостерона и возрастание сосудистой жесткости, облегчающей трансмиссию пульсирующей гидравлической нагрузки на микрососудистое русло поджелудочной железы с развитием ее микрососудистой патологии, могли быть дополнительными механизмами развития СД у данной категории больных. Значения СКФ у больных РАГ+СД в сравнении с пациентами КАГ+СД были ниже на 7,1 мл/мин/1,73 м² ($p=0,03$), что может соответствовать разнице в возрасте, учитывая ежегодную скорость утраты нефронов. Вместе с тем, несмотря на более низкие значения уровня HbA_{1c} у больных РАГ+СД, уровень альбуминурии и частота альбуминурии А2 были сопоставимы с таковыми у больных КАГ+СД (31% и 44%, $p=0,36$), что может подтверждать более тяжелое течение СД при РАГ, а также быть следствием усиления диабет-ассоциированного механизма утраты зарядо- и размеро-селективности клубочкового фильтра негативным влиянием тяжелой и длительно существующей АГ.

Сравнение больных РАГ с наличием СД и без такового показало, что больные с СД были старше пациентов без СД в среднем на 6,9 года. При этом более позднее развитие АГ у больных группы РАГ+СД (в $37,7\pm11,8$ против $32,8\pm9,9$ года, $p=0,008$) объясняло сопоставимую в обеих группах продолжительность АГ, а, следовательно, длительность гемодинамической нагрузки. У больных группы РАГ+СД в сравнении с группой РАГ без СД отмечались более низкие средние значения диастолического АД (для среднесуточного – на 13,5 мм рт. ст., для офисного – на 11,9 мм рт. ст.) и, соответственно, более высокие показатели пульсового АД.

При сравнении больных контролируемой АГ с наличием и отсутствием СД различия были обнаружены только по уровню пульсового АД, ИМТ и частоте общего ожирения, значения которых у больных СД по сравнению с лицами без СД были существенно выше.

Частота приема всех групп антигипертензивных препаратов у больных СД была закономерно выше при РАГ, чем при контролируемой АГ ($p<0,0000$). Среди больных РАГ существенных межгрупповых различий по использованию разных фармакологических групп в зависимости от наличия и отсутствия СД выявлено не было. Следует отметить, что включенные в данное исследование больные группы КАГ+СД по сравнению с пациентами КАГ без СД чаще принимали блокаторы РААС ($p=0,002$), но реже использовали антагонисты кальция ($p=0,000$) и диуретики ($p=0,004$). Несмотря на то, что больных КАГ без СД, использовавших бета-блокаторы, в данной выборке не оказалось, а среди больных с СД частота приема бета-блокаторов составила 56%, средняя ЧСС в группах КАГ с наличием и отсутствием СД была сопоставимой. Выявленное отсутствие межгрупповых различий по

ЧСС может косвенно указывать на более высокую симпатическую активность у больных СД. Согласно анализу спектра сахароснижающей терапии (ССТ), больные СД из группы РАГ по сравнению с пациентами с КАГ чаще использовали не только инсулин ($p<0,0000$, $\chi^2=19,3$), но и метформин, в том числе в составе комбинированной терапии ($p=0,0000$, $\chi^2=19,6$), тогда как частота приема препаратов сульфонилмочевины (СМ) была значимо ниже. Статины в группах с СД принимало большинство больных, а среди больных без СД – только пациенты с ИБС, число которых было существенно меньше, чем при СД.

Таблица 1 – Клиническая характеристика обследованных больных (n (%), M $\pm$ SD)

Показатели	КАГ без СД (n=44)	КАГ с СД (n=96)	РАГ с СД (n=74)	РАГ без СД (n=119)
Клинико-демографические и лабораторные данные				
Возраст, годы	50,8 $\pm$ 9,6	52,3 $\pm$ 5,2*	59,1 $\pm$ 8,6#	52,3 $\pm$ 9,5*
Пол (мужской)	22 (50%)	32 (33%)	28 (38%)	60 (51%)
Офисное САД, мм рт. ст.	125,7 $\pm$ 18,2	127,3 $\pm$ 8,9*	168,5 $\pm$ 18,1	170,7 $\pm$ 20,3
Офисное ДАД, мм рт. ст.	86,2 $\pm$ 10,9	83,2 $\pm$ 9,5*	90,4 $\pm$ 14,9	101,9 $\pm$ 14,4*
Офисное ПАД, мм рт. ст.	48,5 $\pm$ 7,8#	51,9 $\pm$ 8,3*	74,4 $\pm$ 14,6	64,9 $\pm$ 13,2*
Офисная ЧСС, уд/мин	73,2 $\pm$ 8,4	74,3 $\pm$ 9,1	70,2 $\pm$ 10,1	71,3 $\pm$ 9,9
ИМТ, кг/м ²	29,3 $\pm$ 4,5#	32,8 $\pm$ 3,9	34,8 $\pm$ 6,1	33,0 $\pm$ 5,3
Общее ожирение	18 (41%)#	71 (74%)	61 (83%)	88 (74%)
Абдоминальное ожирение	-	-	60 (80%)	90 (76%)
Продолжительность АГ, годы	11,6 $\pm$ 9,6	10,1 $\pm$ 7,3*	22,7 $\pm$ 10,8	19,2 $\pm$ 10,8
Продолжительность СД, годы	-	5,8 $\pm$ 5,1*	8,1 $\pm$ 5,7	-
HbA1c, %	-	8,4 $\pm$ 1,7*	7,0 $\pm$ 1,3	-
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	87,7 $\pm$ 13,6#	82,5 $\pm$ 11,8*	75,4 $\pm$ 19,9	80,1 $\pm$ 16,7*
Альдостерон крови, пг/мл		73,6 $\pm$ 44,5*	206,1 $\pm$ 88,5	187,6 $\pm$ 79,1
Количество антигипертензивных препаратов	1,4 $\pm$ 0,5	1,4 $\pm$ 0,5*	4,4 $\pm$ 0,9	4,3 $\pm$ 1,2
Антигипертензивная терапия				
Бета-блокаторы	-	42(56%)*	61 (82%)	89 (75%)
Антагонисты кальция	41(93%)#	40 (42%)*	59 (80%)	84 (71%)
Блокаторы РААС	1 (3%)#	29 (30)*	70 (95%)	115 (97%)
Диуретики	17 (39%)#	13 (14%)*	71(96%)	112 (94%)
Антагонисты альдостерона	-	-	30 (40%)	43 (36%)
Другие	-	-	28 (37%)	45(38%)
Сахароснижающая терапия:				
Монотерапия метформином		18(19%)	22(30%)	
Комбинация метформина и препаратов СМ		13(14%)	18 (24%)	
ИТ+ пероральная ССТ		5(6%)*	22 (29%)	
Препараты СМ		50(52%)*	4 (5%)	
Диетотерапия		10(10%)	8 (11%)	
Статины	5 (11%)#	85 (89%)	74 (100%)	31 (26%)*

Примечания: * – $p<0,05$ для сравнения с РАГ+СД; # – $p<0,05$ для сравнения с КАГ+СД. Данные по абдоминальному ожирению были доступны только для больных РАГ.

Частота ИБС вполне ожидаемо оказалась более высокой у больных СД по сравнению с лицами без СД (в группах КАГ: 11% у лиц без СД и 32% у лиц с СД, $p=0,009$; у больных РАГ: 26% среди лиц без СД и 55% у больных СД, $p=0,000$), а среди больных СД – у пациентов с резистентной, чем при контролируемой АГ (55% и 32%, соответственно, $p=0,003$). При этом частота документированной ИБС и каротидного атеросклероза у больных КАГ+СД была сопоставимой с таковой у больных РАГ без СД ($p=0,3$).

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

Для исключения влияния возраста на уровень пульсового АД (ПАД), частоту ГЛЖ и каротидного атеросклероза эти показатели были проанализированы у больных в возрастном диапазоне от 51 до 60 лет включительно (Рисунок 3). Данная категория была выбрана в связи с достаточным для получения корректных выводов количеством пациентов во всех сравниваемых группах и сопоставимым половым составом. Проведенный анализ у больных СД в зависимости от качества контроля АД показал закономерно более высокую частоту периферического атеросклероза, ГЛЖ и средних значений ПАД при РАГ в сопоставлении с больными с КАГ. Сравнение больных РАГ с наличием и отсутствием СД выявило значимое межгрупповое различие только по уровню ПАД, тогда как различий по частоте каротидного атеросклероза и ГЛЖ обнаружено не было. При контролируемой АГ различия между больными с наличием и отсутствием СД были документированы только для ГЛЖ, тогда как частота каротидного атеросклероза и средний уровень ПАД оказались сопоставимыми. На основании этого можно сделать вывод о том, что гипергликемия оказывает существенное влияние на увеличение массы миокарда лишь при контролируемой АГ, тогда как в случае утраты контроля АД более значимая роль в этом процессе принадлежит гемодинамическим факторам. При этом негативное влияние нарушений углеводного обмена у больных РАГ+СД в большей степени реализуется в отношении структуры сосудистой стенки в виде повышения ее жесткости, чем увеличения массы миокарда. Отсутствие различий между больными КАГ+СД и пациентами РАГ без СД по частоте каротидного и коронарного атеросклероза свидетельствует о том, что КАГ+СД и РАГ без СД обладают одинаковой атеросклеротической нагрузкой.

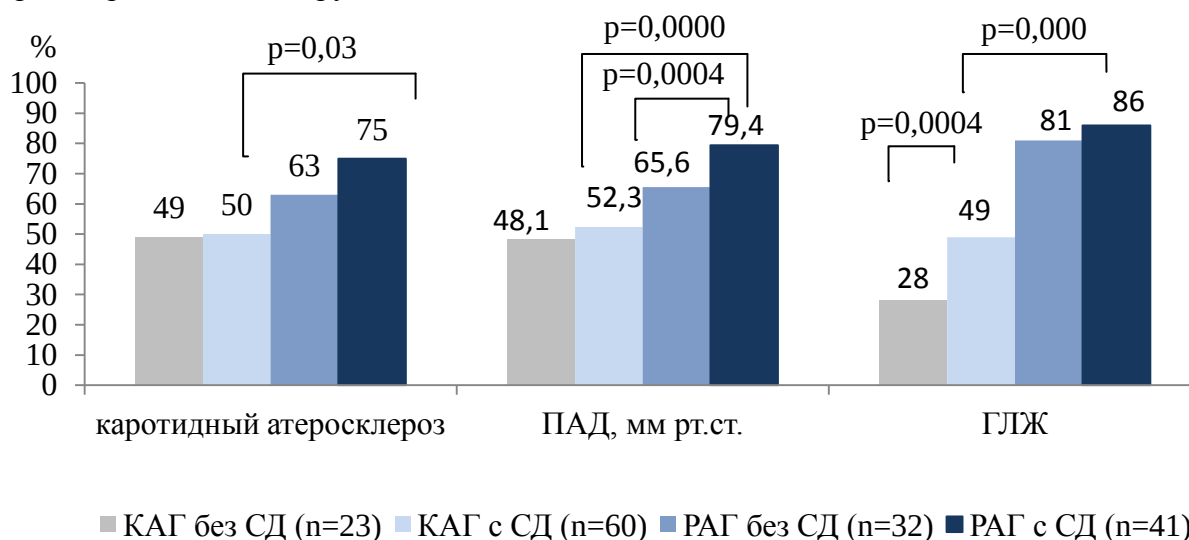


Рисунок 3 – Частота периферического атеросклероза, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и средние значения пульсового АД (ПАД) у больных АГ в зависимости от качества контроля АД и наличия СД в возрастном диапазоне от 51 до 60 лет

Далее было проанализировано влияние контроля АД и наличия СД на выраженность стенозирования просвета сонных артерий (Рисунок 4). Согласно полученным результатам средняя степень стеноза сонных артерий у больных СД была значимо выше, чем у пациентов без СД, независимо от качества контроля АД. Более того, у больных КАГ+СД степень стенозирования была такой же, как у больных РАГ без СД (p=0,2). При этом значимых различий между больными СД с разным качеством контроля АД выявлено не было. Следует отметить, что гемодинамически значимые стенозы во всех группах отсутствовали.

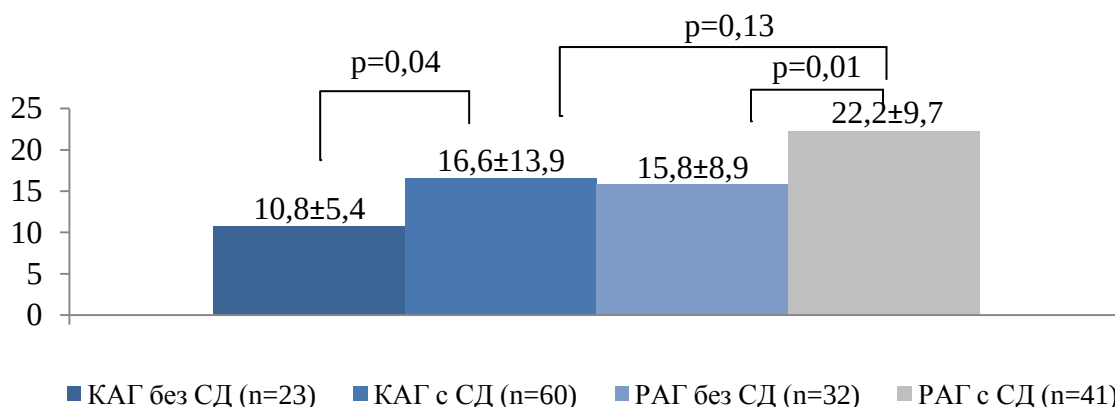


Рисунок 4 – Степень стеноза сонных артерий в зависимости от качества контроля АД и наличия СД в возрастном диапазоне от 51 до 60 лет

Особенности структурно-функционального состояния сердца

Анализ данных ЭхоКГ, представленный в таблице 2, показал, что в группе контролируемой АГ у больных СД в сравнении с пациентами без СД имели место более высокие показатели индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) (в том числе, индексированного на рост в степени 2,7). Сравнение больных СД в зависимости от качества контроля АД позволило установить закономерно более высокие значения линейных размеров левого предсердия (ЛП) и левого желудочка, а также толщины стенок ЛЖ и, соответственно, ММ ЛЖ и ИММ ЛЖ у пациентов с РАГ с СД в сопоставлении с группой КАГ+СД. При сравнении больных РАГ в зависимости от наличия СД межгрупповые различия документированы только по размерам левого предсердия.

Таблица 2 – Сравнение эхокардиографических показателей у больных АГ в зависимости от качества контроля АД и наличия СД (M±SD)

Параметры	КАГ без СД (n=44)	КАГ с СД (n=96)	РАГ с СД (n=74)	РАГ без СД (n=119)	P ₁	P ₂	P ₃
ЛП, мм	36,9±3,9	38,7±6,4	43,6±4,2	41,3±4,5	0,19	0,000	0,001
КДР, мм,	46,4±3,4	48,2±3,9	47,8±4,2	47,8±4,2	0,05	0,93	0,62
КСР, мм	29,2±2,5	25,3±5,2	30,3±3,8	30,3±3,8	0,15	0,07	0,51
ФВ, %	67,3±3,1	67,3±6,0	66,8±5,6	66,6±5,2	0,99	0,56	0,79
МЖП, мм	11,6±1,4	11,3±1,4	13,8±2,3	13,9±2,6	0,36	0,000	0,72
ЗС, мм	10,4±1,3	10,0±1,5	12,7±2	12,9±2,2	0,32	0,000	0,57
ММ ЛЖ, г	183,3±45,6	200,3±56,6	258,3±72	261,8±86,2	0,19	0,000	0,74
ИММ ЛЖ, г/м ²	92,9±20,5	113,9±27,9	128,2±31,5	127,9±37,6	0,002	0,004	0,96
ИММ, г/м ^{2,7}	62,8±13,82	76,8±14,4	94,5±22,2	91,4±26,5	0,001	0,000	0,41

Примечания: P₁ – сравнение больных КАГ+СД и КАГ без СД; P₂ – сравнение больных КАГ+СД и РАГ+СД, P₃ – сравнение больных РАГ+ СД и РАГ без СД; красным цветом выделены статистически значимые отличия.

Типы геометрии ЛЖ представлены на рисунке 5, согласно которому у пациентов с РАГ концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГЛЖ), которая служит независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, была доминирующим типом геометрической модели у лиц как с СД, так и без такового. В то же время у больных группы КАГ+СД частоты КГЛЖ, концентрического ремоделирования ЛЖ (КРЛЖ) и нормальной геометрии были сопоставимыми. При этом обращало на себя внимание, что КГЛЖ у больных КАГ+СД встречалась в 2,3 раза реже, чем при РАГ+СД ($\chi^2=46,9$, $p=0,0000$), но в 2,1 раза чаще, чем у больных с КАГ без СД ($\chi^2=4,7$, $p=0,02$). Концентрическое ремоделирование у больных КАГ+СД (n=32 (73%)) встречалось в 2,6 раза реже, чем при КАГ без СД. Эксцентрическая ГЛЖ (ЭГЛЖ) присутствовала одинаково редко во всех группах.

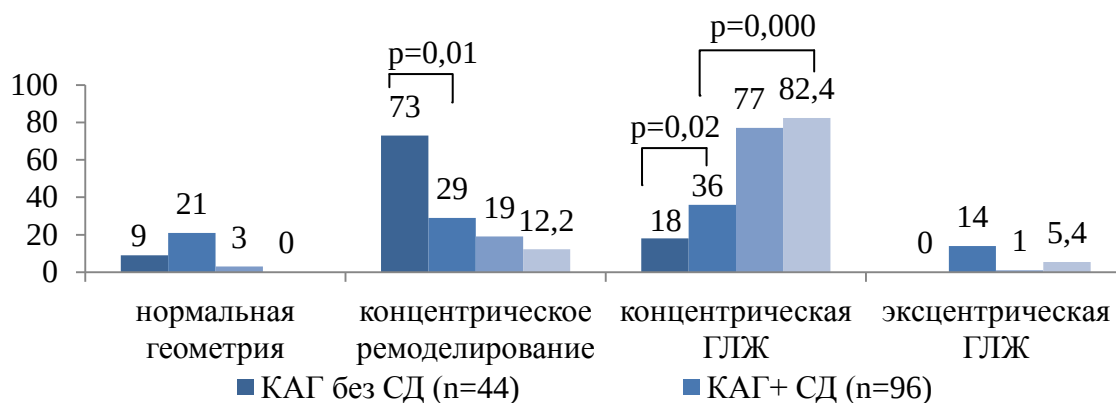


Рисунок 5 – Типы ремоделирования левого желудочка в зависимости от качества контроля АД и наличия СД

При анализе особенностей ремоделирования ЛЖ в зависимости от половой принадлежности, отраженном на рисунке 6, было выявлено, что в группе РАГ+СД частота концентрической ГЛЖ у женщин и мужчин не имела значимых отличий. Среди больных СД с контролируемой АГ частота концентрической ГЛЖ и концентрического ремоделирования ЛЖ у женщин оказалась незначимо чаще ($p=0,07$ и $p=0,16$), а эксцентрическая ГЛЖ присутствовала существенно реже, чем у мужчин ($\chi^2=8,72$, $p=0,008$). Таким образом, различия геометрических моделей ЛЖ в зависимости от половой принадлежности имели место только при контролируемой АГ и нивелировались в случае утраты контроля АД. Повидимому, маскирование половых различий при РАГ могло быть следствием негативного влияния нарушений углеводного обмена, а также дефицита женских половых гормонов в постменопаузе, уменьшающих степень гормональных различий.

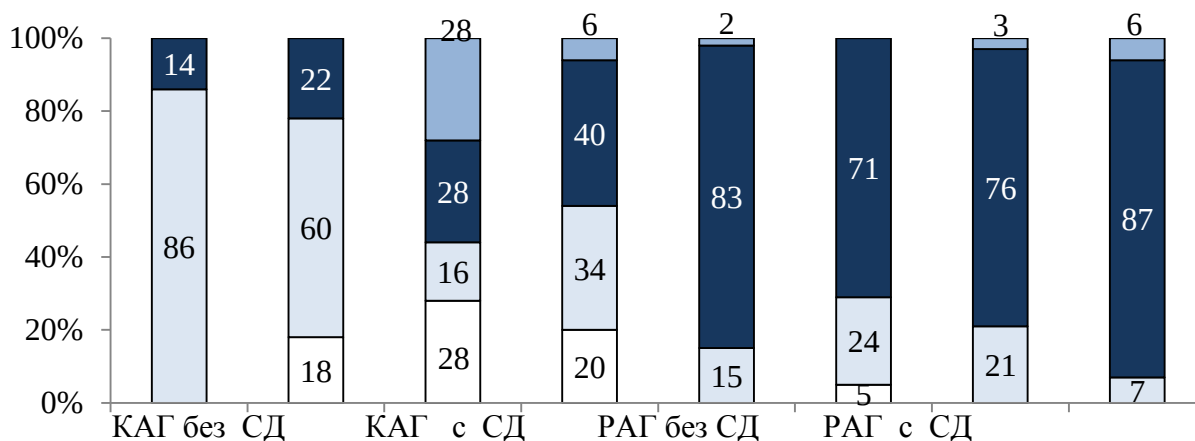
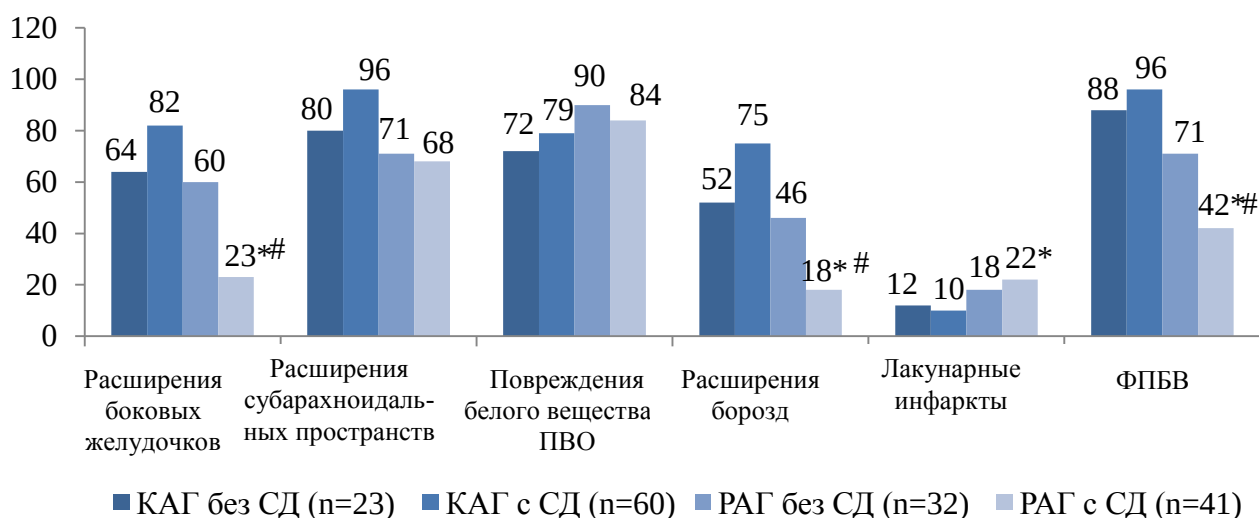


Рисунок 6 – Типы ремоделирования левого желудочка в зависимости от качества контроля АД, наличия СД и половой принадлежности

Особенности МРТ-картины головного мозга и церебрального кровотока

Учитывая то, что возраст оказывает существенное влияние на развитие структурных повреждений головного мозга, в данном фрагменте работы сравнительный анализ проводился у лиц в возрастной категории от 51 до 60 лет, как наиболее многочисленной и сопоставимой по половому составу (Рисунок 7). При сравнении больных с наличием и отсутствием СД при контролируемой АГ значимых межгрупповых различий по частоте основных МРТ-признаков структурного повреждения головного мозга выявлено не было. Мы полагаем, что нивелирование возможных различий могло быть результатом реализации плеiotропных эффектов сопутствующей терапии в виде приема статинов и метформина. При утрате контроля АД у больных СД отмечалось увеличение частоты лакунарных инфарктов со снижением частоты фокальных повреждений белого вещества (ФПВ), что могло быть результатом их трансформации в лакунарные инфаркты.

Сравнение больных РАГ в зависимости от наличия СД и его отсутствия показало, что у больных СД частота расширения желудочков и борозд, а также наличия ФПБВ оказалась неожиданно ниже, чем у пациентов без СД. Повреждения белого вещества в перивентрикулярной области (ПВО) имели место у подавляющего большинства больных всех четырех групп без существенных межгрупповых различий. Отсутствие различий по этому признаку между больными с РАГ и КАГ могло быть также обусловлено плейотропными эффектами сопутствующей терапии статинами, реализацией эффекта ишемического preconditionирования при РАГ в ответ на более выраженные изменения микрососудистого русла, а также возможными эпизодами гипотензии при агрессивном контроле АД у лиц с КАГ, особенно в случаях АД ниже 120/70 мм рт. ст. Доля пациентов с лакунарными инфарктами при РАГ с наличием СД и без такового была сопоставимой. Что касается меньшей частоты ликвородинамических расстройств у больных РАГ по сравнению с пациентами с контролируемой АГ, то наиболее вероятно, что это было связано с более частым приемом диуретиков пациентами с РАГ (см. Таблицу 1).



Примечание: * – $P < 0,05$ для сравнения с больными КАГ+СД; # – $*P < 0,05$ для сравнения с больными РАГ без СД.

Рисунок 7 – Частота встречаемости МРТ-признаков цереброваскулярных поражений (%) в возрастном диапазоне от 51 до 60 лет

Оценка индекса Эванса, увеличение которого отражает церебральную атрофию, проводилась только у больных РАГ, среди которых данные были доступны для 22 больных РАГ+СД и 20 больных РАГ без СД. Средние значения индекса Эванса у больных СД были незначимо выше ($p = 0,11$), что могло быть обусловлено разницей в возрасте (Рисунок 8). При сравнении лиц старше 50 лет межгрупповых различий индекса Эванса выявлено не было.



Рисунок 8 – Значения индекса Эванса у больных резистентной АГ в зависимости от наличия СД в возрастной категории старше 50 лет

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

Изучение особенностей почечной гемодинамики у больных РАГ в зависимости от наличия и отсутствия СД позволило установить более высокие показатели резистивных

индексов (RI) у больных СД в сравнении с лицами без СД (Таблица 3). При этом обращало на себя внимание то, что соотношение RI в стволе почечной артерии к RI на уровне сегментарных у больных РАГ с наличием и отсутствием СД было сопоставимым, что отражает аналогичность изменения сосудистого сопротивления от проксимальных сегментов к дистальным. При сравнении параметров почечного кровотока у больных СД в зависимости от качества контроля АД было выявлено, что утрата контроля АД ассоциировалась с ростом внутрисосудистого сопротивления на уровне ствола и сегментарных артерий, а также с повышением соотношения RI в стволе к таковому на уровне сегментарных артерий. Увеличение этого соотношения могло быть следствием более выраженной вазоконстрикции в проксимальных сегментах почечных артерий по отношению к периферическому кровотоку. Возможно, такая сосудистая реакция носила адаптивный характер с целью защиты дистальных сегментов артерий и клубочкового аппарата почек от высокой гемодинамической нагрузки.

Таблица 3 – Допплерографические параметры почечного кровотока у больных АГ с разным качеством контроля АД с наличием и отсутствием СД (M±SD)

Показатели	КАГ+ СД (n=96)	РАГ+ СД (n=74)	РАГ без СД (n=119)	P1	P2
RI ствол ПА справа	0,65±0,04	0,71±0,08	0,65±0,06	0,0003	0,0000
RI сегм. ПА справа	0,63±0,04	0,66±0,09	0,59±0,07	0,13	0,0000
RI ствол ПА слева	0,66±0,05	0,72±0,08	0,66±0,13	0,0002	0,002
RI сегм. ПА слева	0,62±0,05	0,66±0,09	0,59±0,07	0,026	0,0000
RI ствол ПА/RI сегм.ПА справа	1,05±0,06	1,09±0,07	1,1±0,1	0,007	0,87
RI ствол ПА/RI сегм.ПА слева	1,06±0,07	1,09±0,09	1,12±0,17	0,11	0,25

Примечания: P1 – сравнение больных КАГ+ СД и РАГ+СД; P2 – сравнение больных РАГ+СД и РАГ без СД; ПА – почечная артерия, сегм.ПА – сегментарные ПА; RI – резистивный индекс; красным цветом выделены статистически значимые отличия.

Учитывая влияние возраста на структурно- функциональное состояние почек, был проведен отдельный сравнительный анализ показателей почечного кровотока в сопоставимых по возрасту группах больных. Для этого была выбрана возрастная категория от 51 до 60 лет. Результаты такого сравнения показали, что межгрупповые различия сохранялись только для соотношения RI в стволе ПА к RI на уровне сегментарных артерий (p=0,029).

В ходе сравнения данных МРТ почек у больных РАГ с наличием и отсутствием СД значимых различий объемов почек, их коркового и мозгового веществ, а также диаметров почечных артерий выявлено не было (Таблица 4). Вместе с тем у больных СД соотношение мозгового вещества к корковому (справа) было существенно выше, чем у лиц без СД. На основании этого можно сделать вывод о том, что, несмотря на сопоставимые объемы почек у больных РАГ с СД и без такового, наличие СД все же ассоциируется с процессами утраты нефронов.

Таблица 4 – Морфометрические параметры почек по данным МРТ у больных РАГ с наличием и отсутствием СД 2-го типа (M±SD)

Показатели	РАГ без СД (n=17)		РАГ+СД (n=28)		p
	справа	слева	справа	слева	
ЧЛС, мм	114,9±8,3	114,9±8,3	117,2±7,5	117,2±7,5	0,50/0,50
Диаметр ПА, мм	6,7±1,3	7,3±1,5	6,6±1,1	7,4±1,1	0,87/0,79
V почки, мл ³	168,2±42,4	201,6±62,6	180,9±39,3	192,2±46,6	0,34/0,60
V корк. в-ва, мл ³	66,5±16,3	74,0±28,0	65,2±21,7	70,2±26,0	0,84/0,67
V мозг. в-ва, мл ³	101,6±31	127,6±41,4	115,7±23,1	122±27,5	0,11/0,62
V мозг.в-ва/V корк.в-ва	1,6±0,4	1,8±0,5	1,9±0,5	1,9±0,5	0,02/0,5

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

Анализ индексов усиления по данным контраст-усиленной МР-ангиографии у больных РАГ с наличием и отсутствием СД, согласно данным таблицы 5, значимых межгрупповых отличий не выявил, что могло быть результатом противовоспалительных эффектов метформина, а также статинов, частота приема которых больными СД была существенно выше (см. Таблицу 1).

Таблица 5 – Показатели индексов усиления в стенках почечных артерий по данным МРТ-ангиографии с контрастированием ($M \pm SD$)

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

Особенности периферической и церебральной вазореактивности

Результаты пробы с реактивной гиперемией были доступны для 30 больных КАГ без СД, 73 пациентов КАГ+СД и 32 человек из группы РАГ+СД. Результаты сравнения состояния ЭЗВД представлены на рисунке 9, из которого следует, что при КАГ у лиц с СД имели место более низкие ее значения в сравнении с больными без СД, что вполне объясняется самостоятельным негативным влиянием на функцию сосудистого эндотелия хронической гипергликемии. Утрата контроля АД у больных СД ассоциировалась с прогрессивным снижением степени ЭЗВД. Показатели ЭЗВД во всех группах были сопоставимыми, а ее средние значения находились в диапазоне нормальных значений, что могло быть обусловлено положительными эффектами на гладкомышечную реактивность сопутствующей терапии, в частности, антагонистов кальция.

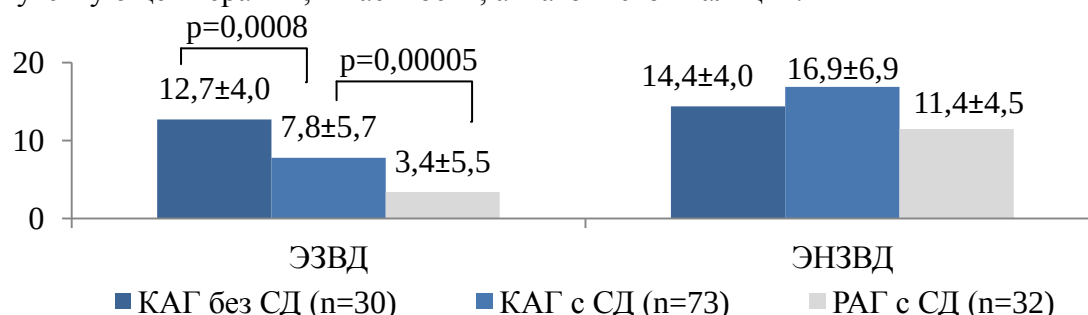


Рисунок 9 – Показатели периферической вазореактивности у пациентов с контролируемой АГ с наличием СД и без него и у больных РАГ, ассоциированной с СД

Церебральная вазореактивность была оценена у 30 больных группы КАГ без СД, 33 пациентов КАГ+СД и у 27 больных РАГ+СД. У больных КАГ значимых различий общего цереброваскулярного резерва между больными с наличием и отсутствием СД выявлено не было (65,4±13,3% и 49,2±26,3%, соответственно, $p=0,07$), тогда как утрата контроля АД у больных СД сопровождалась существенным снижением этого показателя (до 30,5±33,1%, $p=0,003$). Полученные результаты свидетельствуют об истощении цереброваскулярного резерва и «срыве» механизма ауторегуляции церебрального кровотока при длительном течении АГ и СД.

Особенности АГ и суточного профиля АД

При РАГ у лиц с СД отмечались более высокие показатели пульсового АД, а частота изолированной систолической АГ была почти в 2 раза выше, чем у больных без СД (52% (n=35) и 24% (n=16), $p=0,0007$, $\chi^2=11,43$). Кроме того, у лиц с СД имела место более низкая вариабельность ЧСС (6,7±3 и 8,6±3,5 уд/мин, соответственно, $p=0,002$), что могло быть проявлением диабетической автономной кардиальной нейропатии. При контролируемой АГ между больными с СД и лицами без такового также имели место значимые различия по уровню пульсового АД, но только в дневной период, а также по вариабельности САД в дневное время в виде более высоких его показателей у больных СД (13,4±3 и 11,9±1,8 уд/мин,

соответственно, $p=0,018$). Как видно из рисунка 10, частота нарушенного суточного ритма АД у больных с разным качеством контроля АД при наличии и отсутствии СД была сопоставимой, и сохраненный суточный ритм имел место не более чем у трети больных РАГ (22%) и менее половины больных контролируемой АГ (46%).

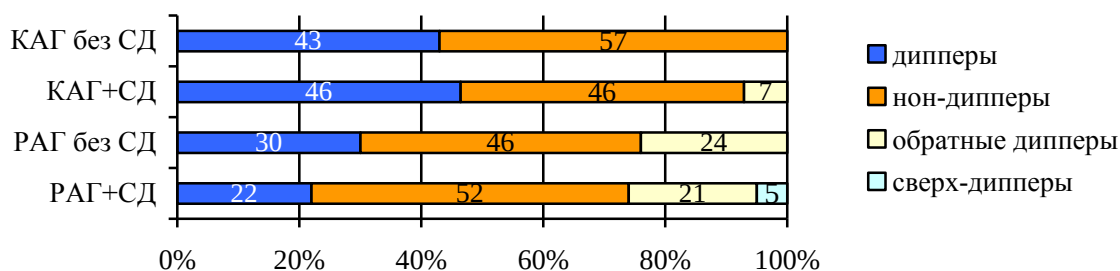


Рисунок 10 – Суточные профили АД у больных контролируемой и резистентной АГ с наличием и отсутствием СД 2-го типа

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

Как видно из рисунка 11, у больных РАГ с СД имели место значимо более высокие показатели ФНО- α , sICAM и GDF-15 и более низкие средние значения адипонектина, что указывает на более высокую активность субклинического воспаления и более выраженный адипокиновый дисбаланс. Межгрупповых различий по уровням ИЛ-10, вЧСРБ, матриксных металлопротеиназ, ТИМП-1, лептина, резистина, АДМА, инсулиноподобного фактора роста-1 и трансформирующего фактора роста бета-1 выявлено не было.

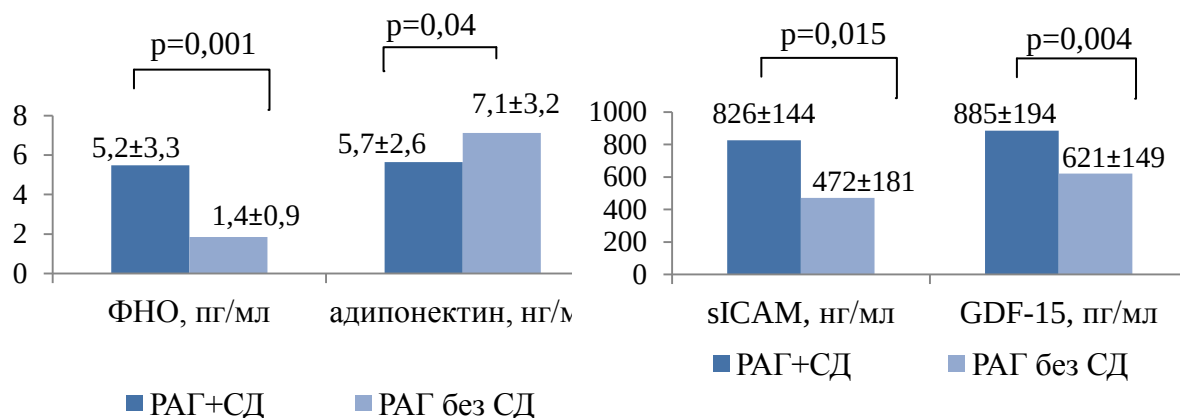


Рисунок 11 – Лабораторные показатели у пациентов РАГ

Изучение патофизиологических особенностей рефрактерной АГ в сравнении с неконтролируемой резистентной АГ

Среди больных истинной РАГ частота рефрактерной АГ у пациентов с СД составила 29,7% ($n=22$) и была сопоставимой с таковой у лиц без СД (28%, $n=33$). Дальнейший сравнительный анализ был проведен в группе больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, согласно которому различий по половозрастному составу, индексу массы тела, продолжительности АГ и СД, а также частоте инсулинотерапии между группами больных с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ выявлено не было. Частота поражения органов-мишеней, ИБС, предшествующих инсультов и инфарктов миокарда в обеих группах также была аналогичной. Межгрупповые различия показателей АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) (как офисных, так и среднесуточных), частоты эффекта «белого халата», параметров эхокардиографии, а также основных лабораторных данных не достигали статистической значимости. Вместе с тем, как видно из рисунка 12, у больных рефрактерной АГ отмечались существенно более высокие показатели постпрандиальной гликемии, индекса инсулинорезистентности НОМА-IR и резистина крови, чем при неконтролируемой РАГ.

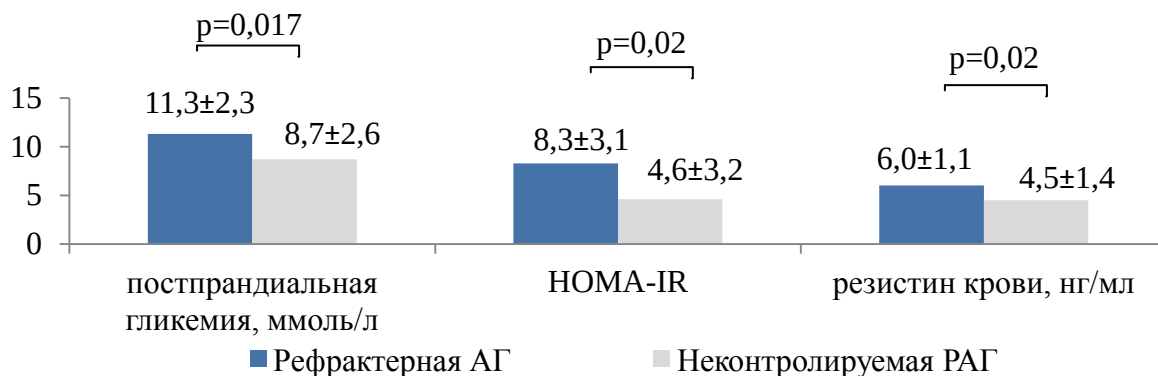


Рисунок 12 – Метаболические показатели у больных сахарным диабетом с рефрактерной и неконтролируемой резистентной АГ

При сравнении суточных профилей АД частота достаточной степени ночного снижения АД у больных рефрактерной АГ была почти в 2 раза выше, чем среди пациентов с неконтролируемой РАГ (45% и 21%, $p=0,01$, $\chi^2=6,4$). Это различие могло быть обусловлено большим количеством препаратов, принимаемых больными рефрактерной АГ в вечернее время ($2,0\pm0,2$ и $1,1\pm0,3$, $p=0,000$). По результатам функциональных сосудистых проб у больных рефрактерной АГ были отмечены более низкие значения ЭЗВД (Рисунок 13) при сопоставимых показателях ЭНЗВД, а также более выраженная вазоконстрикторная реакция СМА, ответ на гипервентиляцию (К(-)) и сниженный ответ на гиповентиляцию (К(+)).

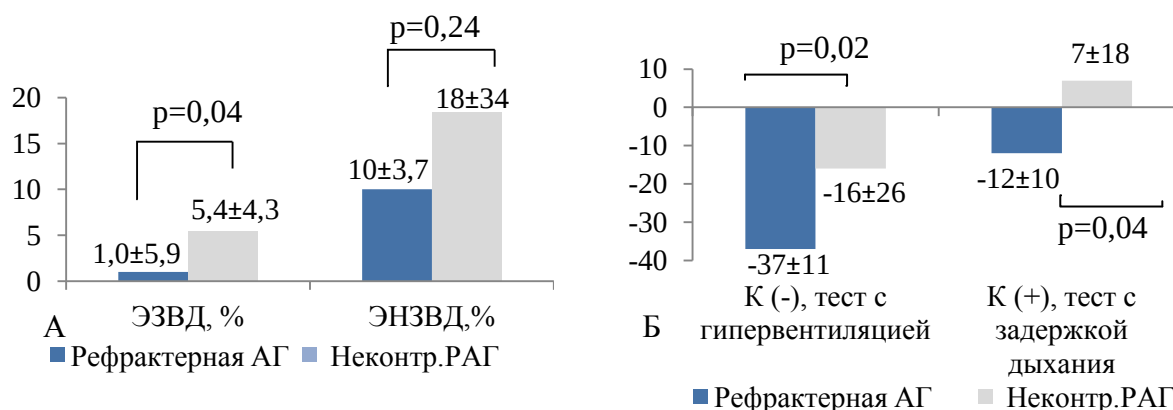


Рисунок 13 – Показатели периферической (А) и церебральной (Б) вазореактивности у больных сахарным диабетом с рефрактерной и неконтролируемой резистентной АГ

Таким образом, больные СД с рефрактерной АГ отличались от пациентов с неконтролируемой РАГ более неблагоприятным метаболическим профилем и большей степенью нарушения эндотелиальной функции.

Факторы, связанные с развитием структурно-функциональных изменений органов-мишеней у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа

Факторы, связанные со структурно-функциональными изменениями сердца

Согласно корреляционному анализу, увеличение ММ ЛЖ имело связь с повышением уровня трофических факторов ($r=0,49$, $p=0,031$ для инсулиноподобного фактора роста; $r=0,39$, $p=0,048$ для постпрандиального С-пептида), увеличением лептина ($r=0,47$, $p=0,02$), маркеров фиброза ($r=0,41$, $p=0,006$ для ТИМП-1; $r=0,38$, $p=0,014$ для ТИМП-1/ММП-2), ростом цитокинов ($r=0,72$, $p=0,003$ для sICAM-1; $r=0,53$, $p=0,036$ для GDF-15), снижением СКФ ($r=-0,39$, $p=0,042$), а также повышением альдостерон-ренинового соотношения ($r=0,62$, $p=0,000$). Отмечена ассоциация увеличения ММ ЛЖ с повышением массы тела ($r=0,28$, $p=0,016$) и снижением фракции выброса ЛЖ ($r=-0,27$, $p=0,023$). Прямых связей ММ ЛЖ с показателями офисного и среднесуточного АД выявлено не было.

Факторы, связанные с МРТ-признаками повреждения головного мозга

Увеличение интенсивности МРТ-сигнала в перивентрикулярной области имело обратную взаимосвязь с вазореактивностью средней мозговой артерии (СМА) в ответ на гиперкапнию ($r=-0,66$ $p=0,02$) и прямую зависимость от роста содержания в крови провоспалительных цитокинов ($r=0,55$ $p=0,01$ для ФНО и $r=0,64$ $p=0,045$ для вчСРБ). Повышение интенсивности сигнала от базальных ядер в области головки хвостатого ядра, скорлупы и таламуса было взаимосвязано с метаболическими нарушениями – увеличением концентрации в крови лептина ($r=0,41$ $p=0,02$), постпрандиальных уровней глюкозы ($r=0,48$ $P=0,03$), инсулина ($r=0,53$ $p=0,014$) и С-пептида ($r=0,47$ $p=0,031$), а также с базальной инсулинемией ($r=0,52$ $p=0,007$). Были обнаружены корреляционные взаимосвязи нарушения ликвородинамики со снижением церебральной вазореактивности. Так, расширение хиазмальной цистерны имело связь с недостаточной реакцией СМА на гиперкапнию ($r=-0,66$, $p=0,26$) и с избыточным ответом на гипервентиляцию ($r=0,67$ $p=0,04$). Расширение тела и рогов боковых желудочков (БЖ), также как и увеличение длины квадригеминальной цистерны мозга, было взаимосвязано с недостаточным ответом СМА на гиперкапнию ($r=-0,64$ $p=0,025$ для тела БЖ; $r=-0,60$ $p=0,039$ для рогов БЖ; $r=-0,61$ $p=0,045$ для цистерны). Помимо этого, поперечный размер хиазмальной цистерны имел прямую связь с уровнем резистина крови ($r=0,43$ $p=0,03$), а поперечный размер III желудочка – с уровнем альдостерона крови ($r=0,51$ $p=0,13$) и показателями ЭЗВД ($r=-0,60$ $p=0,014$). Степень повреждения белого вещества в ПВО зависела от уровня базальной гликемии ($r=0,35$, $p=0,020$) и показателей HbA1c ($r=0,37$, $p=0,04$). Значения индекса Эванса, МРТ-маркера церебральной атрофии были напрямую взаимосвязаны с метаболическими показателями ($r=0,58$, $p=0,03$ для HbA1c; $r=0,89$, $p=0,015$ для инсулиноподобного фактора роста-1; $r=0,89$, $p=0,015$ для резистина). Кроме того, увеличение индекса Эванса коррелировало с нарушением периферической и церебральной вазореактивности в тесте с гиперкапнией ($r=-0,77$, $p=0,002$ для ЭЗВД; $r=-0,65$, $p=0,03$ для коэффициента гиперкапнии), а также с ускорением кровотока по СМА в состоянии покоя ($r=0,83$, $p=0,01$). Прямой связи анализируемых показателей МРТ со степенью повышения АД обнаружено не было.

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

Согласно полученным результатам, увеличение резистивных индексов (RI) в магистральных почечных артериях имело прямую взаимосвязь с возрастом ($r=0,58$, $p=0,000$), продолжительностью СД ($r=0,28$, $p=0,04$) и АГ ($r=0,34$, $p=0,008$), выраженностью нарушений углеводного обмена ($r=0,47$, $p=0,002$ для HbA1c), ростом провоспалительных цитокинов ($r=0,33$, $p=0,03$ для ФНО- α ; $r=0,43$, $p=0,01$ для вчСРБ), снижением активности антифибротических факторов ($r=-0,62$, $p=0,009$ для MMP-9) и нарушением эндотелиальной функции ($r=-0,40$, $p=0,045$ для ЭЗВД, $r=0,46$, $p=0,022$ для АДМА). Поскольку все эти факторы оказывают профиброгенное действие, установленные связи подтверждают роль фиброгенеза в нарушении почечной гемодинамики. Закономерно, что повышение почечных RI было взаимосвязано с уменьшением диаметра почечных артерий ($r=-0,68$, $p=0,021$), объемов почек (в основном, за счет мозгового слоя $r=-0,55$, $p=0,022$) и со снижением функции почек ($r=-0,48$, $p=0,000$ для рСКФ). Обращало на себя внимание то, что рост внутрисосудистого сопротивления носил генерализованный характер, и повышение сопротивления в сосудах почек ассоциировалось с увеличением сопротивления в других сосудистых регионах: плечевой ($r=0,50$, $p=0,015$), внутренних сонных ($r=0,48$, $p=0,04$) и средних мозговых артериях ($r=0,62$, $p=0,004$). Документированные связи RI с уровнем пульсового АД ($r=0,54$, $p=0,000$ для магистральных артерий, $r=0,62$, $p=0,000$ для сегментарных артерий), по сути, отражает связь нарушения почечной гемодинамики с повышением сосудистой жесткости. Важно также отметить, что увеличение RI в ренальных сосудах сопровождалось расширением левого предсердия ($r=0,36$, $p=0,004$) и ростом уровня натрийуретического пептида ($r=0,71$, $p=0,014$), что демонстрирует кардио-ренальные взаимоотношения. Большинство аналогичных связей имело место и для СКФ: с возрастом ($r=-0,44$, $p=0,000$), продолжительностью АГ ($r=-0,25$, $p=0,038$) и СД ($r=-0,41$, $p=0,002$), уровнем ПАД ($r=-0,24$, $p=0,046$), увеличением линейных размеров левого предсердия ($r=-0,37$, $p=0,002$), ростом уровня предшественника предсердного натрийуретического пептида ($r=-0,684$, $p=0,021$), нарушением эндотелиальной функции (для АДМА ($r=-0,344$, $p=0,050$) и для ЭЗВД ($r=0,43$, $p=0,044$)), уровнем ММП-9 ($r=0,56$, $P=0,023$), а

также с увеличением ММ ЛЖ ($r=-0,39$, $p=0,042$) и значений инсулиноподобного фактора роста 1 ($r=-0,59$, $p=0,010$). Были получены данные, касающиеся клинической значимости повышения индексов усиления в стенке почечных артерий. Увеличение этого показателя коррелировало с уменьшением объемов коркового вещества почки ($r=-0,50$, $p=0,042$) и увеличением медулярно-коркового соотношения ($r=0,59$, $p=0,012$). Показана связь индексов усиления с гемодинамическими, метаболическими и провоспалительными факторами: $r=0,51$, $p=0,006$ для ПАД; $r=0,43$, $p=0,003$ для базальной гликемии; $r=0,50$, $p=0,02$ для уровня инсулина; $r=0,48$, $p=0,02$ для С-пептида; $r=0,56$, $p=0,04$ для индекса инсулинорезистентности НОМА-IR; $r=0,49$, $p=0,04$ для лептина; $r=0,57$, $p=0,003$ для ИЛ-6; $r=0,58$, $p=0,02$ для вчСРБ), а также с эндотелиальной дисфункцией ($r=0,71$, $p=0,001$ для АДМА).

Таким образом, комплекс метаболических, нейроэндокринных и провоспалительных факторов, маркеров эндотелиальной дисфункции, адипокинового дисбаланса и профибротического состояния в большей степени определяют поражение органов-мишеней у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД, чем непосредственное повышение АД.

Эффекты ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа в течение 2 лет наблюдения

В проспективное интервенционное исследование были включены 58 больных РАГ, ассоциированной с СД (средний возраст $59,9 \pm 8,1$ лет, 40% мужчин, среднее офисное АД (систолическое/диастолическое) $153,9 \pm 17,0/81,4 \pm 12,4$ мм рт. ст.). Доля больных на инсулинотерапии составила 33%, пероральную сахароснижающую терапию принимали 96%, 4% пациентов использовали диетотерапию. Блокаторы РААС входили в состав терапии у большинства пациентов (95%), антагонисты кальция – у 79%, бета-блокаторы – у 81% пациентов. Диуретики и статины использовали все больные, у 40% больных антигипертензивная терапия включала верошпирон. Пациенты были инструктированы не менять режим антигипертензивной и сахароснижающей терапии на протяжении всего исследования. На момент обработки данных 6- 12 - 24 месяцев наблюдения закончили 52-45-23 человека соответственно. Потери наблюдения через полгода составили 6 человек (3 больных не смогли приехать в центр и 3 пациента отозвали согласие), через 1 год – 7 больных (отзыв согласия: $n=3$; несердечно-сосудистая смерть: $n=1$; срок наблюдения менее 1 года: $n=3$), через 2 года – 22 человека (не смогли приехать в центр: $n=9$; отзыв согласия: $n=4$; несердечно-сосудистая смерть: $n=2$; срок наблюдения менее 2 лет: $n=7$).

Изменения показателей артериального давления после ренальной денервации, предикторы антигипертензивной эффективности

Как видно из рисунка 14, ренальная денервация сопровождалась выраженным и стабильным в течение 2 лет наблюдения антигипертензивным ответом в виде значимого снижения показателей среднесуточного систолического и диастолического АД.

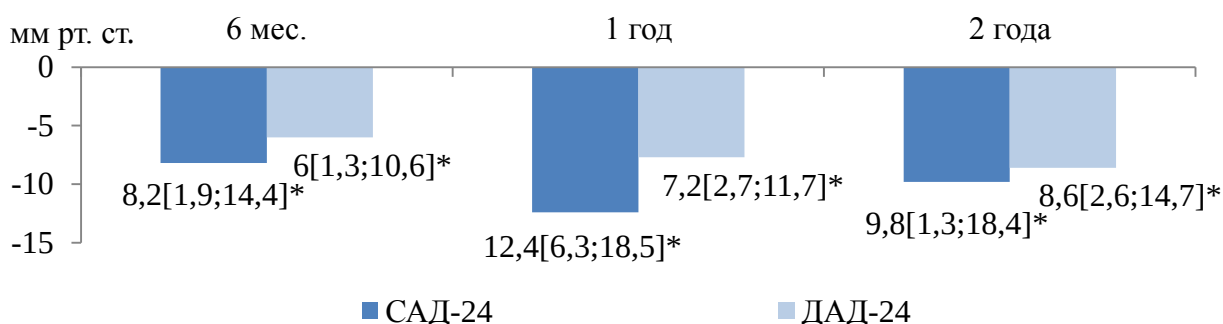


Рисунок 14 – Изменение среднесуточного АД через 6 месяцев, 1 и 2 года после ренальной денервации; М [95%ДИ]-95% доверительный интервал; * – $P<0,05$

Кроме того, на всех этапах наблюдения было отмечено значимое уменьшение пульсового АД-24 и «нагрузки» повышенным САД-24 ($p<0,05$). Показатели вариабельности АД и значения ЧСС не изменились. Степень снижения офисного САД/ДАД через 6, 12 и 24 месяца после вмешательства составила $22,2/11,4$; $27,4/13,1$; $28,6/19$ мм рт. ст. Количество

принимаемых антигипертензивных препаратов (по данным опроса) на протяжении всего исследования осталось прежним. Распределение больных по степени повышения АД продемонстрировано на рисунке 15, согласно которому через 6 месяцев нормализация исходно повышенного АД была достигнута у 38% больных, через 1 год у 43%, через 2 года – у более половины больных (57%).

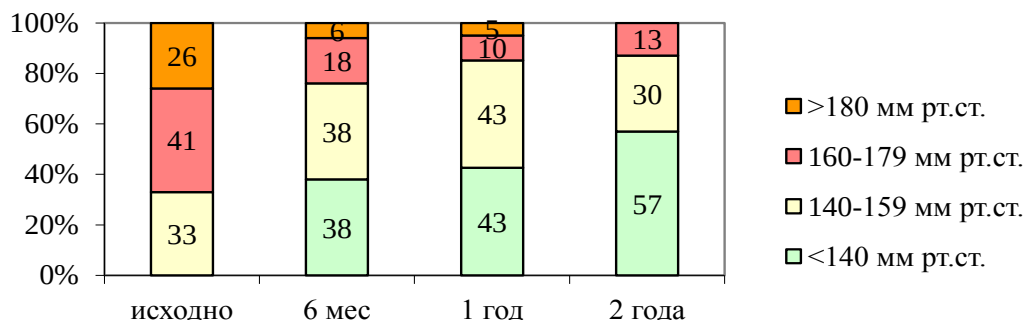


Рисунок 15 – Распределение больных по степени повышения систолического АД исходно и после ренальной денервации

Частота достижения первичной конечной точки в виде снижения САД-24 ≥ 10 мм рт. ст. от исходных значений на всех сроках наблюдения оказалась достаточно стабильной (52% (n=27) через 6 месяцев, 69% (n=29) через 1 год и 61% (n=14) через 2 года). Доля респондеров по данным офисного САД через 6 месяцев составила 73%. Учитывая более высокую прогностическую значимость среднесуточного САД, дальнейший анализ проводили в зависимости от ответа САД-24. Сравнение структуры антигипертензивной терапии у респондеров и нереспондеров значимых различий не выявило. Частота респондеров среди мужчин и женщин на всех этапах наблюдения была сопоставимой (через 6 месяцев 50% и 52%; через 1 год 75% и 65%; и через 2 года 40% и 65%, соответственно). Различий по степени антигипертензивного ответа на ренальную денервацию у мужчин и женщин обнаружено не было. Кроме того, частота изолированной систолической АГ (ИСАГ) среди респондеров и нереспондеров также не имела значимых отличий (44% и 46%, соответственно).

Через год после вмешательства у лиц с комбинированной (систо-диастолической) АГ отмечалось более выраженное снижение офисного САД ($p=0,03$). Тем не менее, степень снижения САД-24 у больных с наличием и отсутствием ИСАГ была аналогичной ($-9,6 \pm 16,3$ и $-16,9 \pm 21,9$ мм рт. ст., соответственно, $p=0,23$). Характерно, что снижение офисного ДАД у лиц с ИСАГ на всех сроках наблюдения было почти в 4 раза меньше, чем при комбинированной АГ ($-3,1 \pm 11,7$ и $-17,7 \pm 15,5$ мм рт. ст., $p=0,001$).

Тем не менее, как следует из рисунка 16, антигипертензивный ответ на ренальную денервацию был достаточно вариабелен.

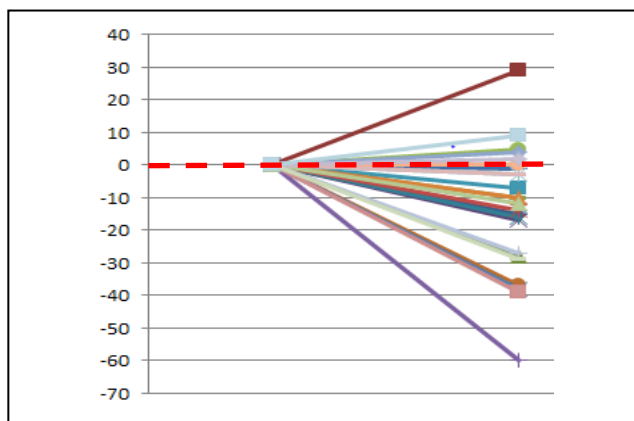


Рисунок 16 – Изменение среднесуточного систолического АД через 2 года после ренальной денервации

В связи с этим одной из задач нашего исследования стало выявление предикторов ответа на вмешательство. Закономерно, что исходно респондеры отличались от нереспондеров более высокими показателями САД-24 ($164,3 \pm 17,4$ и $151,6 \pm 11,6$ мм рт. ст., соответственно, $p=0,005$). Дополнительно было установлено, что у респондеров (согласно 6 месяцам наблюдения) имели место более низкие средние показатели суточного диуреза, которые в среднем не превышали 1,5 л (Рисунок 17).

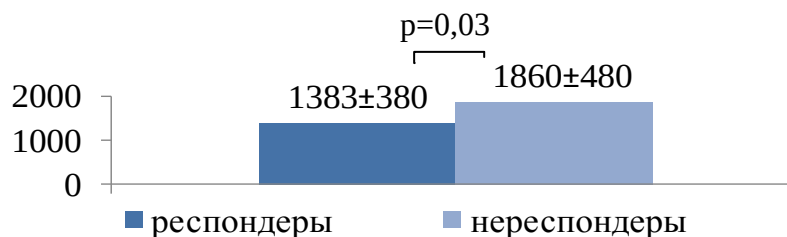


Рисунок 17 – Сравнение исходного объема 24-часовой мочи у респондеров и нереспондеров

Поскольку уровень АД во многом определяется состоянием артериальной стенки, мы сравнили исходный уровень биохимических маркеров сосудистой жесткости, провоспалительных цитокинов и данные контраст-усиленной визуализации стенки почечной артерии по данным МРТ в зависимости от ответа на вмешательство по результатам полугодового наблюдения. Оказалось, что у респондеров по сравнению с нереспондерами средние показатели ТИМП-1 и его отношения к уровню ММП-2 были существенно ниже, тогда как значения провоспалительных цитокинов (ФНО-α и вчСРБ), а также индексов усиления стенки почечных артерий, напротив, оказались существенно выше (Таблица 6). Так, у большинства респондеров показатели ТИМП-1 были <700 нг/мл, ТИМП-1/ММП-2 $<2,8$, ФНО >6 пг/мл, вчСРБ >3 мг/л, значения ИУ $>1,8$.

Таблица 6 – Сравнение исходных лабораторных и инструментальных данных у респондеров по результатам 6 месяцев наблюдения ($M \pm SD$)

Показатели	Респондеры	Нереспондеры	P
ТИМП-1, нг/мл	$508,3 \pm 230,6$	$701,8 \pm 254,2$	0,029
ТИМП-1/ММП-2	$1,9 \pm 0,9$	$2,8 \pm 1,6$	0,037
ФНО альфа, пг/мл	$6,6 \pm 3,4$	$4,7 \pm 3$	0,046
вчСРБ, мг/л	$6,2 \pm 4,1$	$2,2 \pm 0,8$	0,016
ИУ ПА в проксимальном сегменте	$1,8 \pm 0,4$	$1,4 \pm 0,4$	0,012
ИУ ПА в среднем сегменте	$1,9 \pm 0,4$	$1,4 \pm 0,4$	0,012

Для поиска возможных предикторов ответа на ренальную денервацию был проведен множественный линейный регрессионный анализ. В регрессионную модель вошли исходные показатели САД-24, концентрация ТИМП-1 в венозной крови и содержание метанефринов в суточной моче (Таблица 7).

Таблица 7 – Параметры множественного регрессионного анализа

	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	t(22)	p
Свободный член	-0,339464	0,631948		
X_1	0,008803	0,006373	1,38140	0,181027
X_2	0,028509	0,009715	2,93461	0,007670
X_3	-0,012289	0,008460	-1,45262	0,160444
X_4	0,016243	0,005616	2,89204	0,008458
X_5	0,002563	0,000706	3,62819	0,001487
X_6	-0,001185	0,000311	-3,81549	0,000945

Окончательная модель $R=0,86$, $R^2=0,73$, adjusted $R^2=0,66$, стандартная ошибка=0,25, $p=0,000024$:

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

где: Y – переменная-отклик (снижение САД-24 ≥ 10 мм рт. ст.),

-0,34 – стандартизованный коэффициент,

X_1 - X_6 – значения переменных факторов – предикторов:

X_1 – САД-24; X_2 – вариабельность САД днем; X_3 – САД ночью; X_4 – «нагрузка» повышенным САД ночью (процент времени, в течение которого артериальное давление превышает 120/80 мм рт. ст.); X_5 – концентрация метанефринов в суточной моче; X_6 – концентрация ТИМП-1 в сыворотке крови.

В тех случаях, когда в результате внесения данных в уравнение получено значение $\geq 0,5$, результат вмешательства следует прогнозировать как положительный, поскольку ожидаемая степень снижения САД-24 составит ≥ 10 мм рт. ст., а при значении $< 0,5$ проведение ренальной денервации с целью снижения АД можно считать непоказанным. Уравнение применимо для лиц обоего пола, независимо от возраста.

Таким образом, комплексная оценка исходных показателей СМАД, а также концентрации ТИМП-1 в пробах венозной крови и содержания метанефринов в суточной моче может позволить прогнозировать целесообразность проведения ренальной денервации с целью снижения АД и быть инструментом оптимизации отбора пациентов на эту процедуру в клинической практике.

Влияние ренальной денервации на нейрогуморальные показатели, адипо-цитокинный комплекс, состояние углеводного обмена и биомаркеры сосудистого фиброза

- Динамика нейрогуморального статуса и водно-солевого обмена после ренальной денервации**

На протяжении 2 лет после вмешательства было отмечено существенное снижение активности ренина сыворотки крови ($p=0,03/p<0,0001$ через 1 и 2 года, соответственно), сывороточной концентрации альдостерона ($p=0,03/p=0,005$), а также увеличение суточной экскреции Na с мочой ($p=0,02/0,02$) и суточного диуреза ($p=0,04/0,001$) (Рисунок 18).

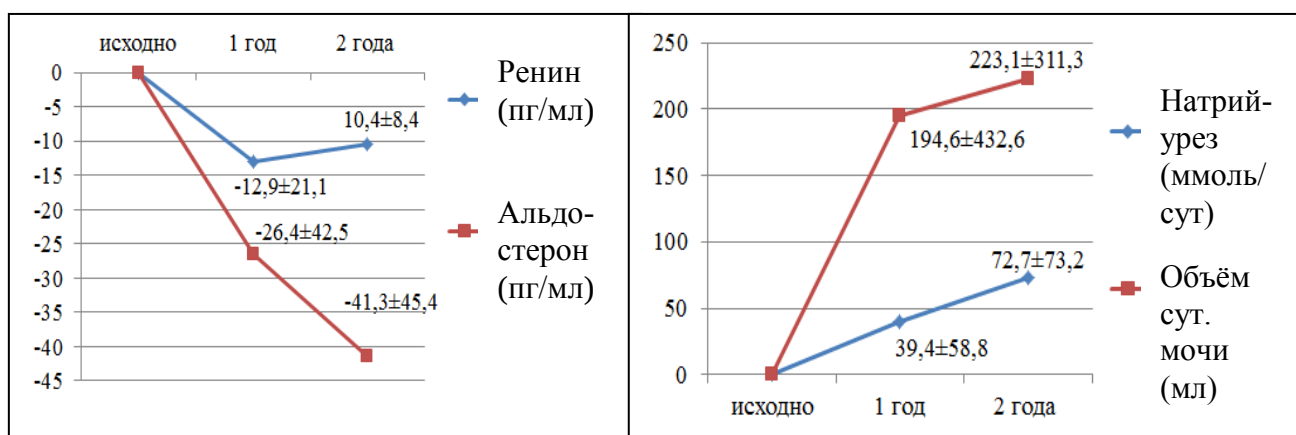


Рисунок 18 – Изменение содержания активного ренина крови и альдостерона крови, суточной экскреции натрия с мочой и объема суточного диуреза после ренальной денервации

Прямой взаимосвязи выраженности антигипертензивного эффекта с динамикой ренина, альдостерона, суточной экскреции Na с мочой и объемом суточной мочи выявлено не было. Вместе с этим степень снижения САД-24 через 2 года после вмешательства зависела от исходных показателей объема суточной мочи ($r=-0,59$, $p=0,03$) и экскреции Na с суточной мочой ($r=-0,76$, $p=0,045$). Существенной динамики уровней метанефринов и норметанефринов на протяжении первого года наблюдения отмечено не было, тем не менее, через 2 года после вмешательства имело место значимое увеличение содержания норметанефринов в суточной моче ($p=0,03$), что могло быть отражением реализации механизма обратной связи между уровнем АД и активностью симпатической нервной системы. Важно отметить, что повышение экскреции норметанефринов в большинстве случаев не выходило за границу нормальных значений, а доля больных с повышенным уровнем этого показателя существенно не изменилась. Значимого изменения уровня

мозгового натрийуретического пептида (BNP) на всех сроках наблюдения обнаружено не было ($p>0,05$).

- **Динамика уровней адипо-цитокинов после ренальной денервации**

Как видно из рисунка 19, через год наблюдения отмечалось существенное снижение уровня ФНО- α и вЧСРБ, а также повышение содержания в крови адипонектина и лептина.

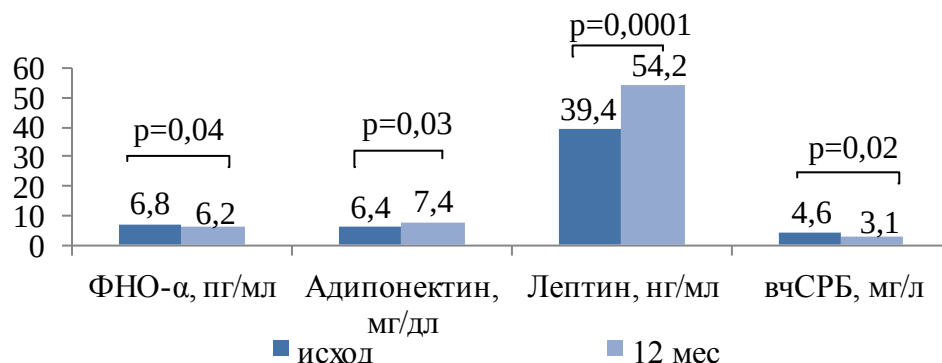


Рисунок 19 – Изменение адипокинового и цитокинового профиля через год после ренальной денервации

Вполне вероятно, что влияние ренальной денервации на хроническое субклиническое воспаление и адипокиновый профиль могло быть дополнительным механизмом антигипертензивного эффекта вмешательства. Повышение уровня лептина, аналогично повышению норадреналина, могло происходить по механизму отрицательной обратной связи в ответ на снижение симпатического тонуса, поскольку между СНС и лептином существуют двунаправленные регуляторные связи. Суть этих взаимосвязей заключается в том, что лептин стимулирует симпатическую активность, а повышение уровня катехоламинов подавляет продукцию лептина. Поэтому снижение симпатического тонуса может сопровождаться уменьшением ингибирующих влияний катехоламинов на продукцию лептина и повышением лептинемии. Тем не менее, клинические последствия повышения лептина требуют дальнейшего изучения.

Согласно корреляционному анализу, степень снижения уровня ФНО- α была взаимосвязана с уменьшением вариабельности САД в ночной период ($r=0,49$; $p=0,008$), который служит косвенным маркером симпатической активности. Прямой связи изменений других адипокинов и вЧСРБ со степенью антигипертензивного эффекта выявлено не было.

- **Изменение состояния углеводного обмена после ренальной денервации**

Через полгода после вмешательства было отмечено значимое снижение среднего уровня базальной гликемии и HbA1c ($-2,5\pm 1,9$ и $-0,2\pm 0,7$, $p=0,02$, соответственно) при отсутствии их существенных изменений на последующих сроках наблюдений. Дальнейший анализ проводили в группах респондеров и нереспондеров, согласно которому через 6 месяцев после ренальной денервации снижение HbA1c было более выраженным у респондеров, чем у нереспондеров. Через год значимое отличие изменений HbA1c между респондерами и нереспондерами сохранялось, более того, оно стало носить разнонаправленный характер в виде увеличения уровня HbA1c у нереспондеров и уменьшения у респондеров. Аналогичная направленность наблюдалась для базальной гликемии, постпрандиального С-пептида, постпрандиального инсулина ($-0,4(-17,3;1,8)$ и $30,2(9,8-65,7)$ мкМЕ/мл, $p=0,001$) и НОМА-индекса (Рисунок 20). Несмотря на относительно небольшую величину эффекта, различия были статистически значимыми.

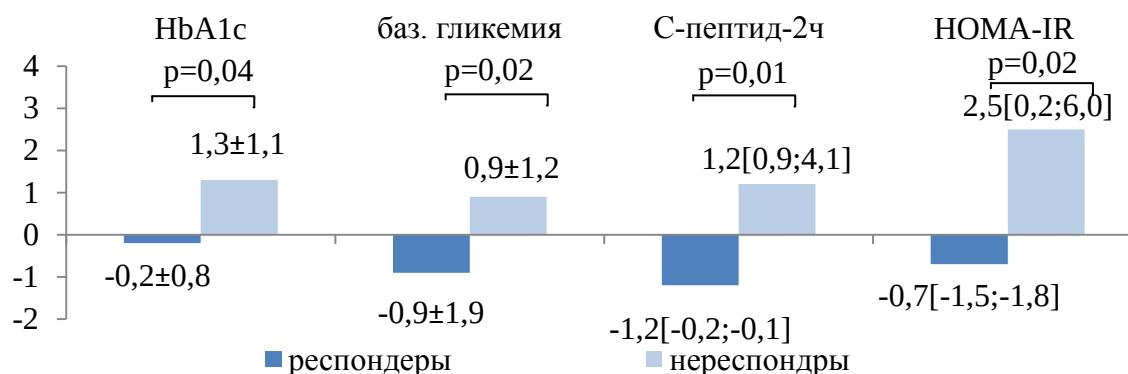


Рисунок 20 – Сравнение изменений показателей углеводного обмена через год после ренальной денервации у респондеров и нереспондеров (M±SD), Me[Q25; Q75]

Таким образом, через год после вмешательства достигнутое ранее снижение HbA1c сохранялось лишь у респондеров, тогда как ускользание этого эффекта при недостаточном ответе на вмешательство было результатом продолжающегося негативного влияния повышенного уровня АД на состояние углеводного обмена. Прямой связи изменений указанных показателей со степенью антигипертензивного эффекта выявлено не было, что может свидетельствовать о самостоятельном благоприятном влиянии ренальной денервации на состояние углеводного обмена. Через 2 года существенные отличия между группами респондеров и нереспондеров, касающиеся динамики указанных показателей, уже отсутствовали, а сами изменения стали незначимыми. Тем не менее, данные результаты не позволяют однозначно судить о динамике состояния углеводного обмена и делать выводы о неустойчивости эффекта в отдаленном периоде, учитывая зависимость нарушений углеводного обмена от множества дополнительных факторов, включая приверженность к сахароснижающей терапии и диетические погрешности.

• Динамика маркеров фиброза после ренальной денервации

Значимого изменения средних уровней матриксных металлопротеиназ и ТИМП-1 в общей группе больных на разных сроках наблюдения отмечено не было. Тем не менее, дополнительный анализ в группах респондеров и нереспондеров, проиллюстрированный на рисунке 21, показал, что через 2 года после ренальной денервации у респондеров, в отличие от нереспондеров, имело место существенное снижение уровня ММП 9 типа.

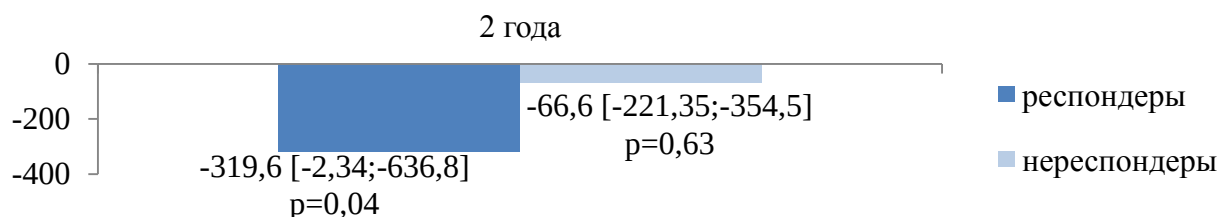


Рисунок 21 – Изменение уровней матриксной металлопротеиназы 9-го типа у респондеров и нереспондеров через 2 года после вмешательства M [95%ДИ]

Мы полагаем, что уменьшение гемодинамической нагрузки на сосуды при достаточной степени снижения АД и периферической вазодилатации уже не требует подключения протеолитических систем с целью улучшения тканевой перфузии, что может объяснять снижение ММП-9 у респондеров. Относительно поздний срок реализации этого эффекта может свидетельствовать о замедленных темпах обратного сосудистого ремоделирования у больных СД на фоне длительно существующей АГ.

Влияние ренальной денервации на состояние эндотелиальной функции

Анализ сосудодвигательной функции плечевой артерии показал значимое повышение средних показателей ЭЗВД через 6, 12 и 24 месяца после ренальной денервации (Рисунок 22). Средние значения ЭЗВД существенно не изменились (p>0,05).

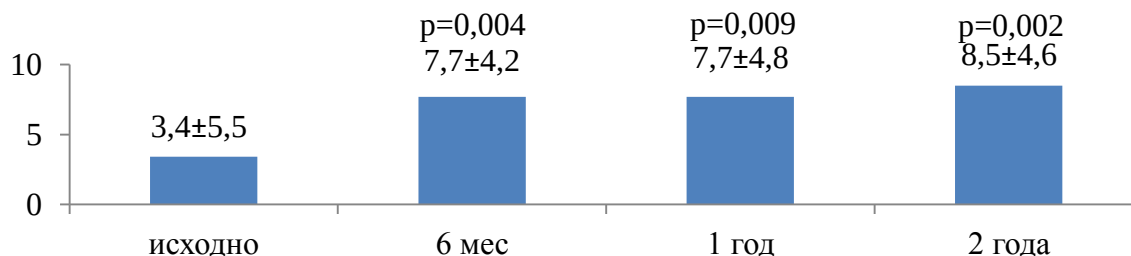


Рисунок 22 – Значения ЭЗВД плечевой артерии исходно, через 6 месяцев, 1 и 2 года после ренальной денервации (M±SD); p – сравнение с исходом

Улучшение ЭЗВД через 6, 12 и 24 месяца было отмечено у подавляющего большинства больных (81% (n=25); 82% (n=23) и 75% (n=15), соответственно). Доля пациентов с нарушенной вазореактивностью плечевой артерии, преобладавшая исходно (91%), значительно снизилась уже через 6 месяцев (до 61%, p=0,008, $\chi^2=7,4$). На протяжении 2 лет наблюдения эта частота оставалась достаточно стабильной (68% и 65% через 1 и 2 года наблюдения, соответственно, уровень значимости для сравнения с исходными показателями: p=0,049, $\chi^2=4,8$, Phi=0,08 через 1 год; p=0,03, $\chi^2=5,2$, Phi=0,1 через 2 года). Согласно корреляционному анализу, степень прироста ЭЗВД после вмешательства не имела прямой связи с исходными параметрами АД и их изменениями на всех сроках наблюдения, что может подтверждать самостоятельное благоприятное влияние ренальной денервации на функцию сосудистого эндотелия.

Значимого изменения церебральной вазореактивности после ренальной денервации, согласно данным таблицы 8, не произошло. Это может свидетельствовать о достаточной устойчивости и низкой обратимости функциональных нарушений сосудистой стенки мозговых артерий на фоне гипергликемии и длительно существующей неконтролируемой АГ.

Таблица 8 – Показатели реактивности средней мозговой артерии исходно и через 6 месяцев после ренальной денервации (M±SD)

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

Поскольку в настоящее время АДМА признается одним из маркеров эндотелиальной дисфункции, а возрастание его уровня тесно связано с неблагоприятным кардиоваскулярным прогнозом, мы проанализировали изменение АДМА после вмешательства. Согласно данным, представленным в таблице 9, существенной динамики этого маркера через год после вмешательств отмечено не было.

Таблица 9– Изменение АДМА (ммоль/л) через 6 и 12 месяцев после ренальной денервации (M±SD)

Исходно	6 месяцев	1 год	P 6 мес	P 1 год
0,79±0,1	0,80±0,10	0,82±0,12	0,453	0,349

При сравнении динамики АДМА у респондеров и нереспондеров значимые отличия также отсутствовали (0,004±0,09 и -0,024±0,088 ммоль/л, соответственно, p=0,326). Вместе с тем, следует признать, что этиологическая роль АДМА до конца не ясна, а убедительные данные о взаимосвязи АДМА с клиническими эффектами лечения АГ до сих пор отсутствуют.

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

Состояние церебральной гемодинамики отражено в таблице 10, из которой следует, что, несмотря на значимое снижение АД, ухудшения кровотока по внутренним сонным и средним мозговым артериям через 6 месяцев отмечено не было, что свидетельствует о безопасности ренальной денервации в отношении церебральной перфузии.

Таблица 10 – Показатели кровотока по внутренним сонным и средним мозговым артериям исходно и через 6 месяцев после ренальной денервации (M±SD).

Показатели	Исходно	6 месяцев	P
Vps. ВСА справа/ слева, см/с	61,5±15,6/63,8±19,4	62,4±16,7/64,3±17,4	0,878/0,941
Ved. ВСА справа / слева, см/с	13,5±6,4/ 14,5±7,2	16,3±5,9/13,9±8,0	0,247/0,755
Vmean ВСА справа/слева, см/с	24,1±9,2/26,9±10,4	28±6,9/27,1±7,9	0,244/0,976
PI ВСА справа / слева	1,96±0,5/1,96±0,5	1,69±1/1,93±0,8	0,337/0,918
RI ВСА справа / слева	0,79±0,1/0,78±0,1	0,89±0,4/1,22±1,7	0,453/0,295
Vps. СМА, см/с	84,9±34,8	86±37,1	0,927
Ved. СМА, см/с	31,7±13,9	32,1±15,9	0,933
Vmean СМА, см/с	51±19,2	50,8±23,8	0,981
PI СМА	1±0,2	1,2±0,6	0,290
RI СМА	0,8±0,7	0,7±0,1	0,439

Примечания: ВСА – внутренняя сонная артерия; СМА – средняя мозговая артерия (усредненные данные для двух сторон).

Анализ МРТ-признаков структурных изменений головного мозга был проведен через 1 год после вмешательства, учитывая небольшое количество данных, доступных для 2 лет наблюдения. Как следует из таблицы 11, через год после ренальной денервации частота расширения боковых желудочков и субарахноидальных пространств оставалась прежней. Значимых изменений степени внутричерепной гипертензии, а также распределения больных по степеням повреждения белого вещества в ПВО отмечено не было. Всё это может свидетельствовать о малообратимости процессов церебрального повреждения у данной категории больных. Вместе с тем, документированное нами отсутствие прогрессирования повреждения белого вещества у большинства больных вполне возможно расценивать как церебропротективный эффект вмешательства. Важно также отметить, что увеличения лакунарных инфарктов и фокальных повреждений белого вещества через год после вмешательства также не происходило.

Таблица 11 – МРТ-признаки повреждения головного мозга исходно и через 6, 12 месяцев после ренальной денервации (n (%))

Показатель	Исходно (n=39)	6 мес (n=33)	1 год (n=27)	P _{6 мес}	P _{1 год}
Расширение боковых желудочков	19 (49)	13(41)	12 (41)	0,330	0,362
Расширение САП	28 (72)	19 (57)	17 (59)	0,155	0,123
Степень нарушения ликвородинамики					
0	8 (21)	9 (27)	8 (30)	0,346	0,287
1	15 (38)	15 (46)	14 (52)	0,359	0,205
2	16 (41)	9 (27)	5 (18)	0,165	0,047
Степень повреждения белого вещества в перивентрикулярной области					
0	3 (8)	3 (9)	1 (3)	0,580	0,412
1	16 (41)	13 (39)	14 (48)	0,541	0,286
2	14 (36)	11 (35)	12 (42)	0,509	0,417
3	5 (13)	5 (15)	2 (7)	0,520	0,321
4	1 (2)	1 (3)	-	0,710	
Степень внутричерепной гипертензии					
0	2(5)	2 (6)	2 (7)	0,601	0,543
1	26 (70)	26 (79)	18 (67)	0,190	0,603
2	9 (25)	5 (15)	7 (26)	0,294	0,507
Лакунарные инфаркты	12 (31)	9 (27)	9(31)	0,475	0,517
ФПБВ	22 (56)	18 (54)	17 (58)	0,531	0,527

Примечания: САП – субарахноидальные пространства; ФПБВ – фокальные повреждения белого вещества; P – сравнение с исходом. Красным цветом выделены статистически значимые отличия.

Значимых изменений линейных размеров ликворосодержащих пространств и интенсивности МРТ-сигнала в области базальных ядер не наблюдалось ($p>0,05$).

При проведении индивидуального анализа степень повреждения белого вещества в ПВО у почти половины больных осталась прежней (55%, $n=15$), у 14% больных ($n=4$) отмечалось прогрессирование, и у 31% ($n=9$) достигалось обратное развитие этих очагов. Динамика повреждений белого вещества не зависела от степени антигипертензивного ответа.

Оценка отдаленного влияния ренальной денервации на показатели, характеризующие утрату вещества головного мозга, проводилась среди 17 больных, у которых были доступны данные МРТ головного мозга, с расчетом индексов Эванса и лобно-затылочного индекса (ЛЗИ) исходно и через 3 года наблюдения. Срок 3 года был выбран как наиболее подходящий для оценки эффектов вмешательства в отношении изменения объемов головного мозга. Согласно рабочей гипотезе, ренальная денервация как способ снижения АД и симпатической активности должна замедлять темпы утраты вещества головного мозга у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа. Как видно из рисунка 23, средние значения индекса Эванса и ЛЗИ через 3 года не изменились (от 0,27 [95% ДИ 0,25; 0,28] до 0,27 [95%ДИ 0,25; 0,29], $p=0,66$ для ИЭ; от 0,37 [95%ДИ 0,34; 0,39] до 0,39 [95% ДИ 0,35; 0,39], $p=0,86$ для ЛЗИ), что свидетельствует о стабильности объемов головного мозга.

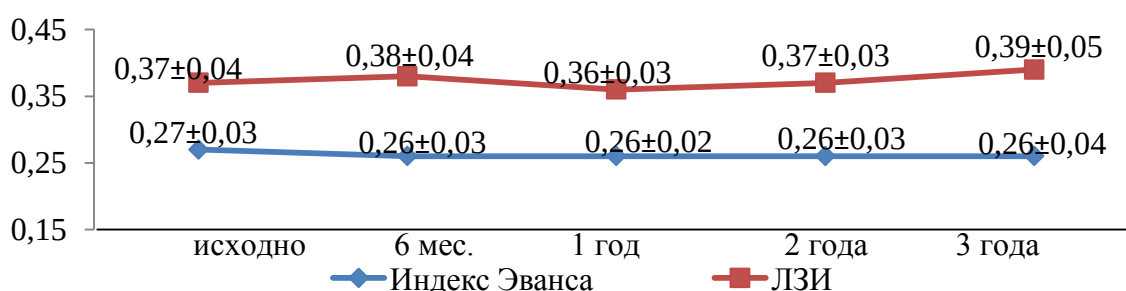


Рисунок 23 – Индекс Эванса и лобно-затылочного индекса (ЛЗИ) у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, на разных сроках после ренальной денервации ($M\pm SD$)

Число больных с МРТ-признаками атрофии головного мозга (согласно значениям индекса Эванса $\geq 0,30$) через 3 года наблюдения оставалось прежним ($n=2$ (12%)). Изменений линейных размеров ликворных пространств, а также средних значений степени повреждения белого вещества в ПВО, относящегося к паттерну мозговой атрофии, также отмечено не было ($p>0,05$). Согласно рисунку 24, распределение больных по степеням повреждения белого вещества в ПВО на протяжении всего исследования было достаточно стабильным.

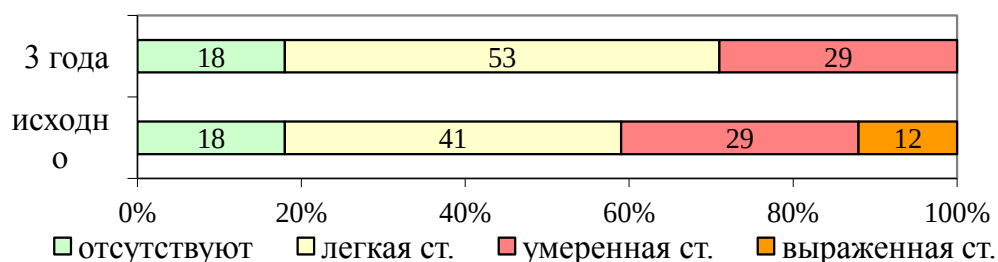


Рисунок 24 – Распределение больных в зависимости от выраженности повреждения белого вещества в перивентрикулярной области исходно и через 3 года после ренальной денервации

Таким образом, данное исследование подтвердило гипотезу о возможности ренальной денервации предотвращать утрату вещества головного мозга по данным МРТ в течение 3 лет наблюдения, что подтверждает потенциальные церебропротективные эффекты вмешательства.

Кардиопротективные эффекты ренальной денервации

Через 2 года после ренальной денервации значимых изменений линейных размеров восходящей аорты, левого предсердия, полостей ЛЖ и толщины его стенок, а также ММ ЛЖ выявлено не было ($p>0,05$). Вместе с тем, отмечалось значимое увеличение фракции выброса ЛЖ (от $66\pm 5,6$ до $69\pm 5,9\%$, $p=0,046$) и существенное снижение индексированных показателей КДО и КСО ЛЖ (от $54,9\pm 12,6$ до $48,5\pm 8,1$ мл/м², $p=0,04$ и от $19,1\pm 6,2$ до $16,0\pm 4,2$ мл/м², $p=0,046$, соответственно) в отсутствии существенной динамики площади поверхности тела. Закономерно, что, согласно данным таблицы 12, снижение АД сопровождалось положительными изменениями центральной гемодинамики в виде снижения внутримиекардиального напряжения, уменьшения диастолического миекардиального стресса, общего и удельного периферического сопротивления. Благоприятные эффекты этих изменений могут заключаться, прежде всего, в улучшении микроциркуляции и уменьшении расхода энергоресурсов миокарда.

Таблица 12 – Изменение показателей центральной гемодинамики (М $\pm$ SD)

Показатели	Исходно	6 месяцев	P
Внутрисердечное миекардиальное напряжение	190,1 $\pm$ 39,1	149,9 $\pm$ 23,3	0,001
Диастолический миекардиальный стресс, дин/см ²	179,2 $\pm$ 50,8	140,4 $\pm$ 41,9	0,003
Удельное периферическое сопротивление, у.е.	55,8 $\pm$ 13,8	46,7 $\pm$ 9,8	0,009
Общее периферическое сопротивление, дин $\times$ с/см ⁻⁵	2238 $\pm$ 510	1872,5 $\pm$ 358,9	0,005

При изучении динамики ММ ЛЖ среди лиц с исходной ГЛЖ, которая исходно присутствовала у подавляющего большинства больных (91%) и носила концентрический характер, значимых изменений выявлено не было ($p=0,88$, $p=0,40$, $p=0,70$ через 6, 12 и 24 месяца, соответственно). Тип ГЛЖ также не изменился. Сравнение изменений ИММ ЛЖ и ММ ЛЖ у мужчин и женщин значимые отличия не выявило ($-4\pm 21,5$ и $-3,2\pm 24,1$ г/м², $p=0,91$ для ИММ ЛЖ; $10,8\pm 48,1$ и $13\pm 39,9$ г, $p=0,87$, для ММ ЛЖ).

Учитывая вариабельность изменения массы миокарда, в дальнейшем всех больных разделили на 2 группы: с уменьшением ММ ЛЖ на ≥ 10 г (группа А – с регрессом ГЛЖ) и со снижением <10 г или дальнейшим ее увеличением (группа Б – без положительной динамики). Через год после вмешательства регресс ГЛЖ был достигнут почти у половины пациентов ($n=23$ (51%)), однако через 2 года эта группа оказалась значительно меньше ($n=6$ (26%)) ($p=0,048$, $\chi^2=3,9$), что могло быть обусловлено небольшим количеством больных, закончивших 2 года наблюдения. При сравнении исходных клинико-демографических характеристик пациентов групп А и Б (согласно результатам 1 года наблюдения) было установлено, что единственным отличием этих групп был возраст ($57,9\pm 7,7$ и $63,9\pm 7,1$ года, $p=0,011$). Соответственно этому большинство пациентов без положительной динамики, в отличие от больных с регрессом ГЛЖ, были старше 60 лет. Межгрупповых различий по спектру антигипертензивной и сахароснижающей терапии выявлено не было ($p>0,05$). Исходно у больных группы А по сравнению с группой Б имели место более высокие значения ММ ЛЖ ($305,4\pm 92$ и $241,6\pm 38,1$ г, соответственно, $p=0,005$), несмотря на сопоставимый уровень АД, свидетельствующий о равной степени постнагрузки. Тем не менее, как видно из рисунка 25, существенное снижение среднесуточных показателей систолического и пульсового АД (САД-24 и ПАД-24), а также и вариабельности САД-24 наблюдалось только в группе А. Закономерно, что через год в группе А значения ПАД-24 и вариабельности САД-24 оказались существенно ниже, чем в группе Б ($p=0,022$ и $p=0,002$, соответственно). При этом показатели вариабельности САД-24 в группе А приближались к диапазону нормальных значений.

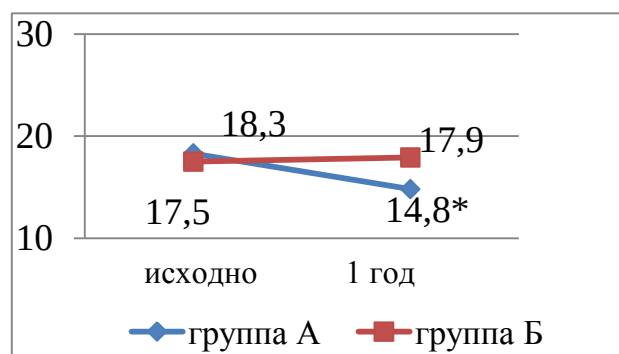
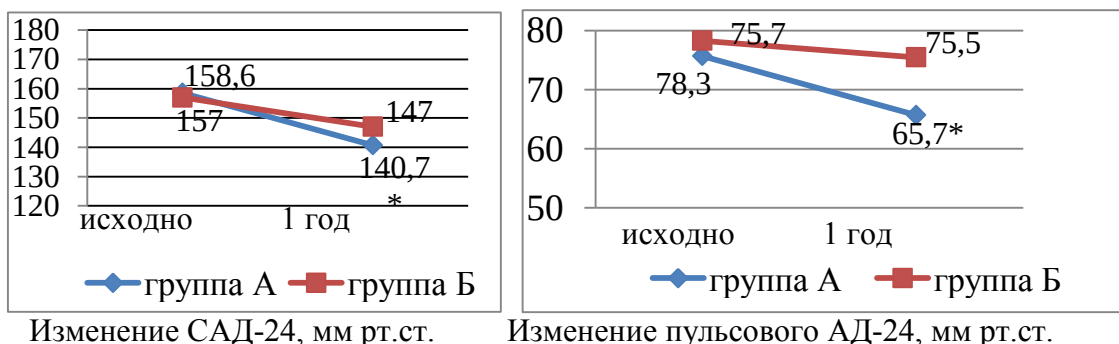


Рисунок 25 – Изменение среднесуточных показателей систолического и пульсового АД, а также variability систолического АД в группах с регрессом ГЛЖ (группа А) и без такового (группа Б)

Эти данные свидетельствуют о том, что регресс ГЛЖ во многом зависит от уменьшения постнагрузки, сосудистой жесткости и пульсатильной нагрузки на ЛЖ, а также супрессии симпатической активности, маркером которой служит variability АД.

Согласно корреляционному анализу, степень снижения ММ ЛЖ не имела прямой связи с выраженностью антигипертензивного эффекта, однако зависела от уменьшения содержания в крови альдостерона ($r=0,47$, $p=0,03$) и уровня ФНО- α ($r=0,43$, $p=0,01$), а также от увеличения объема суточной мочи ($r=-0,44$, $p=0,03$) и натрийуреза ($r=-0,42$, $p=0,04$). Это может свидетельствовать о дополнительных патофизиологических механизмах регресса ММ, обусловленных не только обратным развитием гипертрофии кардиомиоцитов при снижении пред- и постнагрузки, но и возможным уменьшением объема экстрацеллюлярного матрикса. С учетом выявленных взаимосвязей изменения этих показателей у больных с регрессом ГЛЖ вполне закономерно оказались более выраженными ($p<0,05$).

Влияние ренальной денервации на МРТ-признаки повреждения сосудистой стенки почечных артерий

Как видно из рисунка 26, по результатам контраст-усиленной МР-ангиографии через год после вмешательства отмечалось значимое снижение индексов усиления во всех сегментах почечных артерий.

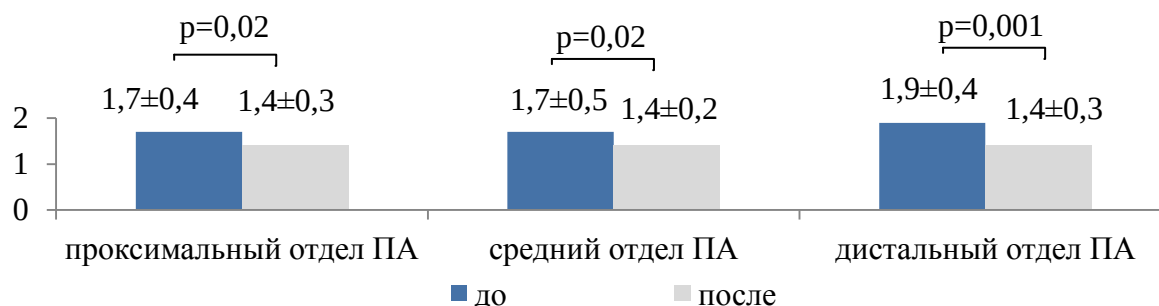


Рисунок 26 – Изменение индексов усиления стенки почечных артерий (ПА) по данным МРТ с контрастным усилением ($M\pm SD$)

Изменение индексов усиления не имело прямой зависимости от выраженности антигипертензивного эффекта, однако их снижение в среднем сегменте ПА было взаимосвязано с уменьшением содержания в крови уровня провоспалительных маркеров ($r=0,62$, $p=0,03$ для вЧСРБ; $r=0,56$, $p=0,04$ для ФНО- α). Таким образом, в данном разделе работы впервые показано, что ренальная денервация у больных РАГ, ассоциированной с СД, сопровождается уменьшением выраженности МРТ-признаков повреждения сосудистой стенки, степень которого тесно связана с противовоспалительным эффектом вмешательства.

Изменение структурно-функционального состояния почек после ренальной денервации по данным двух лет наблюдения

Поскольку почка является областью воздействия при ренальной денервации, оценка ее структурно-функционального состояния имеет наиважнейшее значение. Это касается наблюдений не только в краткосрочном, но и в более отдаленном периоде после вмешательства. По результатам проведенных лабораторных тестов через 2 года наблюдения имела место тенденция к снижению рСКФ (в среднем на $11,3$ мл/мин/ $1,73$ м², $p=0,064$) и увеличению цистатина С (в среднем на $237,6$ нг/мл, $p=0,053$). Существенного изменения показателей динамической нефросцинтиграфии, почечного кровотока отмечено не было. По данным МРТ почек и почечных артерий их значимые изменения в течение всего периода наблюдения отсутствовали ($p>0,05$).

Индивидуальный анализ фильтрационной функции почек через 2 года после вмешательства показал, что у 44% больных ($n=10$) рСКФ увеличилась, у 17% ($n=4$) оставалась без изменений, у 39% больных ($n=9$) рСКФ снизилась. При сравнении исходных данных больных в зависимости от динамики рСКФ было установлено, что у пациентов с ухудшением функции почек исходно имели место более высокие значения пульсового АД ($87,5\pm 14,5$ vs. $72,6\pm 10,6$ мм рт. ст., $p=0,028$), в среднем более 80 мм рт. ст. Полученные данные свидетельствуют о том, что высокое пульсовое АД может приводить к необратимым изменениям почек вследствие хронической баротравмы почечных сосудов в результате гемодинамических ударов. Согласно корреляционному анализу, изменение рСКФ через 2 года после ренальной денервации не имело прямой зависимости от выраженности антигипертензивного эффекта, однако было взаимосвязано с изменениями максимальных скоростей в сегментарных артериях ($r=0,78$, $p=0,003$) и суточного индекса САД ($r=0,55$, $p=0,02$) и ДАД ($r=0,51$, $p=0,02$). Кроме того, была обнаружена корреляционная связь снижения рСКФ с уменьшением объема мозгового слоя почек по данным МРТ ($r=0,87$, $p=0,002$). Прямая взаимосвязь динамики рСКФ с изменением скоростей в сегментарных артериях, а также суточного индекса САД подтверждает зависимость функциональной активности почек от состояния почечного кровотока и циркадного ритма АД. Вполне закономерно, что улучшение почечного кровотока приводит к повышению оксигенации нефронов (как клубочков, так и канальцевого аппарата) и снижению их ишемии. Кроме того, связь снижения рСКФ с уменьшением объема мозгового слоя почек по данным МРТ может отражать взаимосвязь потери фильтрационной функции почек с процессами тубулоинтерстициального фиброза. В целом, полученные результаты подтверждают безопасность данной процедуры при РАГ, ассоциированной с СД 2 типа.

Сравнение эффективности и безопасности стандартной и анатомически оптимизированной методик ренальной денервации у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, в течение 2 лет наблюдения

Данное исследование представляет собой фрагмент двойного слепого рандомизированного исследования сравнения эффективности и безопасности стандартной и дистальной методик ренальной денервации (рег. номер NCT02667912), в которое были включены 27 больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа. Два года наблюдения завершили 23 больных (11 из группы дистальной ренальной денервации и 12 из группы стандартного вмешательства). Имели место 4 потери наблюдений (в 3 случаях по причине несердечно-сосудистой смерти и в одном случае вследствие отзыва согласия). Пациенты обеих групп исходно были сопоставимы по возрасту, полу, функции почек и количеству антигипертензивных препаратов, за исключением незначимо более высоких показателей

офисного и среднесуточного АД в группе дистальной денервации ($p=0,07/0,1$ и $p=0,05/0,2$, соответственно).

Среднее количество принимаемых препаратов в обеих группах на протяжении двух лет наблюдения существенно не изменилось.

Согласно данным, представленным на рисунке 27, через 2 года после вмешательства значимое снижение офисного АД отмечалось в обеих группах. Вместе с тем, уменьшение САД-24 наблюдалось только в группе дистальной методики. Степень снижения САД-24 при дистальной методике составила $18,6[95\% \text{ДИ } -0,3; -38,8]$ мм рт. ст., тогда как в группе стандартной методики САД-24 незначимо снизилось на $9,1[95\% \text{ДИ } 5,3; -12,7]$ мм рт. ст. Степень снижения САД-24 в течение 1-го года наблюдения при дистальном режиме была существенно выше, чем в группе стандартного вмешательства, однако через 2 года значимых межгрупповых различий уже выявлено не было.

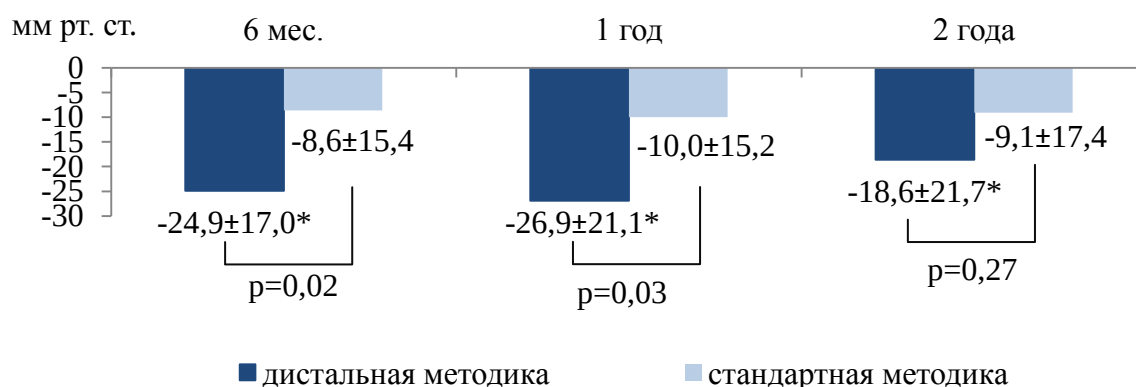
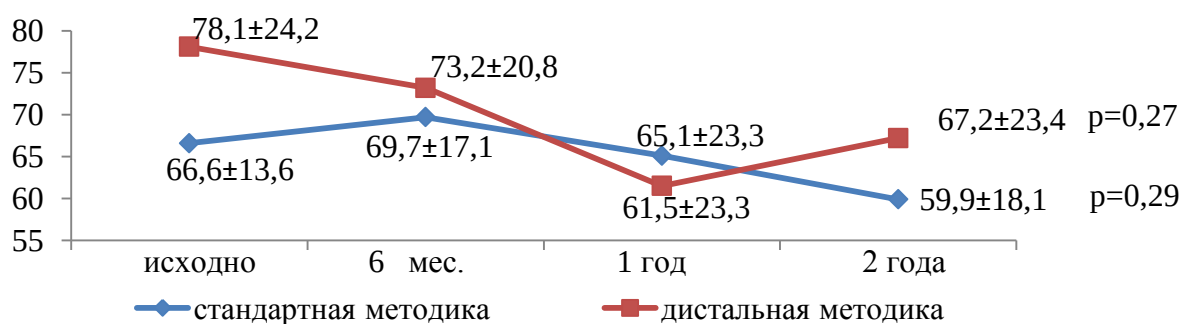


Рисунок 27 – Изменение уровня среднесуточного систолического артериального давления после ренальной денервации ($M \pm SD$)

Число респондеров (по САД-24) в группах дистальной и стандартной методик денерваций было сопоставимым (63% ($n=7$) и 58% ($n=7$), соответственно, $p>0,05$). Целевые значения САД достигли 72,7% ($n=8$) больных группы дистального режима и 42% ($n=5$) пациентов со стандартной методикой, без значимых межгрупповых отличий ($p=0,21$).

Неблагоприятные почечные исходы после вмешательства в обеих группах отсутствовали. Согласно рисунку 28, значимого снижения рСКФ в течение 2 лет наблюдения в обеих группах отмечено не было.



Примечание: p – сравнение с исходом

Рисунок 28 – Изменение рСКФ в течение 2 лет наблюдения, мл/мин/1,73 м²

Через 2 года динамика рСКФ в обеих группах была сопоставимой ($P=0,48$) и составила $-11,3[95\% \text{ДИ } 9,2; -31,2]$ мл/мин/1,73 м² в группе дистальной методики и $-6,9[95\% \text{ДИ } 6,2; -20,7]$ мл/мин/1,73 м² при стандартном режиме. Поскольку ранее было показано, что темпы снижения СКФ у больных РАГ в сочетании с СД могут достигать 10-14 мл/мин/1,73 м²/год (G. L. Bakris, 2000), наши результаты в определенной степени могут отражать нефропротективный эффект вмешательства. Корреляционных связей изменения рСКФ со степенью снижения АД в обеих группах отмечено не было.

Из таблицы 13 видно, что через 2 года после вмешательства значимые изменения показателей почечного кровотока, числа больных с ХБП и альбуминурией ($>A1$), размеров почек по данным МРТ в обеих группах отсутствовали.

Таблица 13 – Показатели почечного кровотока и структурного-функционального состояния почек по данным МРТ исходно и через 2 года после ренальной денервации (M±SD), n(%)

Показатель	Стандартная РД			Дистальная РД		
	Исходно	2 года	р	Исходно	2 года	р
RI в стволе ПА справа/слева	0,74±0,07/ 0,74±0,07	0,75±0,09/ 0,75±0,07	0,73 0,82	0,73±0,08/ 0,72±0,08	0,40±0,07/ 0,72±0,07	0,51/ 0,97
RI в сегментарных ПА справа/слева	0,70±0,10/ 0,70±0,10	0,69±0,07 0,71±0,08	0,88/ 0,94	0,67±0,08/ 0,66±0,07	0,66±0,08/ 0,66±0,09	0,86/ 0,91
Объем почки, мл ³ справа/слева	170,8±23,7/ 172,6±39,0	177,6±45,7/ 193,1±35,1	0,70 0,25	189,1±48,4/ 202,3±47,7	184,3±70,2/ 203,3±70,9	0,88/ 0,87
Объем коркового в- ва, мл ³ справа/слева	59,9±15,8/ 62,5±24,9	55,7±14,3 62,33±16,3	0,55 0,99	69,5±25,5/ 76,5±26,3	62,3±29,1 69,5±25,0	0,47/ 0,46
Объем мозгового в- ва, мл ³ справа/слева	110,6±14,5/ 110,1±21,8	122,36±34,7/ 130,7±21,8	0,35/ 0,06	119,9±28,2/ 131,7±28,7	122,3±42,9 133,8±48,2	0,90/ 0,92
Частота ХБП СЗ	3 (21)	6(43)	0,09	4 (31)	3 (33%)	0,56
Частота альбуминурии (> A1)	4 (28)	3(27)	0,64	6(46)	2(22)	0,31

Примечание: р – сравнение с исходом.

Таким образом, по результатам данного раздела работы впервые показано, что дистальная методика ренальной денервации у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, имеет сопоставимый со стандартным режимом профиль безопасности, несмотря на более выраженное снижение АД, и позволяет замедлить прогрессирование почечной дисфункции в течение двух лет наблюдения.

Сравнение антигипертензивной эффективности ренальной денервации при рефрактерной и неконтролируемой резистентной АГ

В данном фрагменте работы были проанализированы данные 18 больных рефрактерной АГ (согласно классификации T. Dudenbostel и соавт. (2015)) и 40 больных неконтролируемой РАГ, у которых результаты 6 месяцев наблюдения были доступны для 16 пациентов рефрактерной АГ и 36 больных неконтролируемой РАГ. Пять человек не смогли приехать в центр на обследование и 1 пациент отозвал свое согласие на участие в исследовании. Исходно группы были сопоставимы по основным клиническим признакам и показателям АД, за исключением более высокой вариабельности САД в ночной период у больных рефрактерной АГ в сравнении с неконтролируемой РАГ (15,7±3,5 и 13,2±4,4, соответственно, р=0,04), что может косвенно свидетельствовать о более высокой симпатической активности при рефрактерной АГ.

Как следует из рисунка 29, через 6 месяцев после ренальной денервации в обеих группах отмечалось значимое снижение офисного и среднесуточного САД, а также «нагрузки» повышенным САД-24. Однако обращало на себя внимание то, что, несмотря на сопоставимые изменения офисного САД и «нагрузки» повышенным САД-24, степень снижения САД-24 при рефрактерной АГ была почти в четыре раза выше, чем у пациентов с неконтролируемой РАГ. При этом значимое снижение ПАД-24, отражающее уменьшение сосудистой жесткости, имело место лишь у больных рефрактерной АГ.

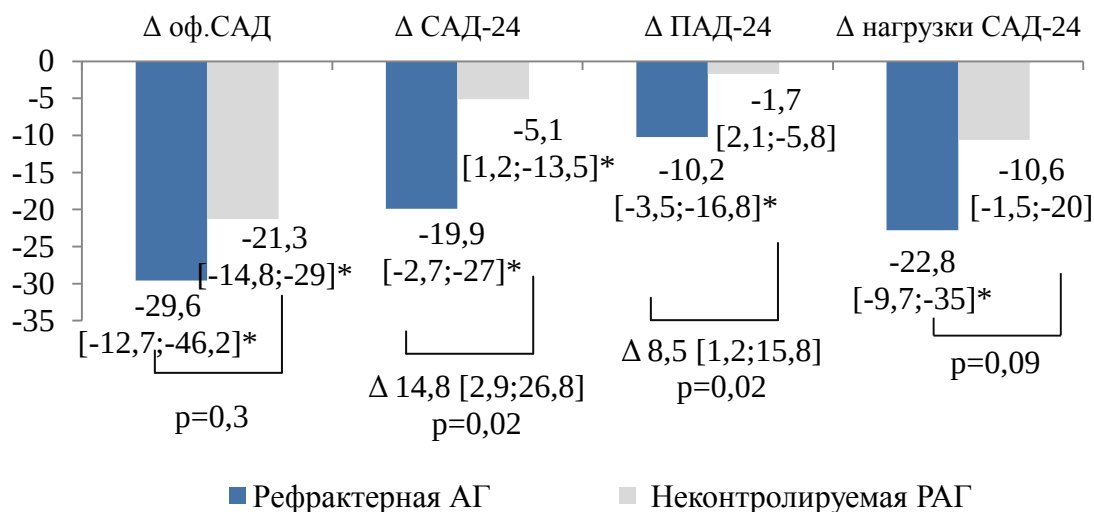


Рисунок 29 – Изменения средних значений показателей офисного измерения и суточного мониторингирования артериального давления через 6 месяцев после ренальной денервации (М [95%ДИ])

Межгрупповые отличия изменений САД и ПАД, представленные в таблице 14, распространялись как на дневной, так и на ночной периоды. Кроме того, у больных рефрактерной АГ отмечалось значимое снижение вариабельности САД ночью, что может подтверждать реализацию симпатолитического эффекта ренальной денервации. Существенных изменений средних показателей ЧСС и суточных индексов ни в одной из групп выявлено не было.

Таблица 14 – Изменения параметров СМАД через 6 месяцев после ренальной денервации (М±SD)

Показатели	Рефрактерная АГ	Неконтролируемая РАГ	Разность М [95%ДИ]	р
ΔСАД-день, мм рт. ст.	20,8±21,1*	7,1±19,8*	13,5[0,38;27,8]	0,03
ΔПАД-день, мм рт. ст.	10,0±10,2*	2,2±12,2	7,9[0,2;15,6]	0,04
ΔСАД-ночь, мм рт. ст.	19,4±17,3*	3,2±16	16,3 [5,17;27,4]	0,005
ΔПАД-ночь, мм рт. ст.	9,2±13,5*	1,5±10,7	7,8[0,2;15,3]	0,04
ΔSD _{САД} ночь, мм рт. ст.	2,6±4,0	-0,3±5,6	3,7[0,4;7,0]	0,03

Примечания: SD – вариабельность; * – P<0,05 для сравнения с исходом; р – для сравнения двух групп.

Как видно из рисунка 30, большинство больных группы рефрактерной АГ оказалось респондерами, тогда как в группе неконтролируемой РАГ количество респондеров было существенно меньше.

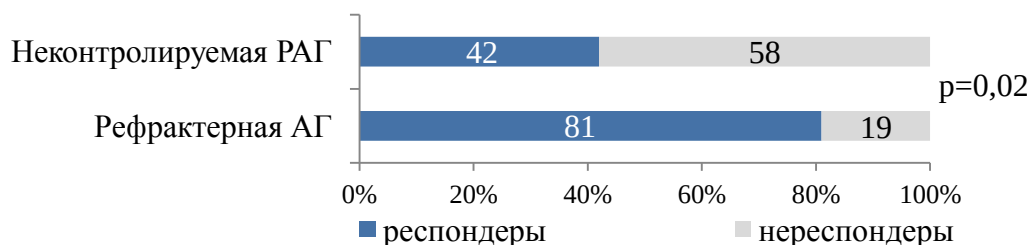


Рисунок 30 – Частота респондеров у больных СД с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ

Следует также отметить, что, согласно рисунку 31, после ренальной денервации в группе рефрактерной АГ, в отличие от пациентов с неконтролируемой РАГ, отмечалось значимое увеличение объема суточной мочи.

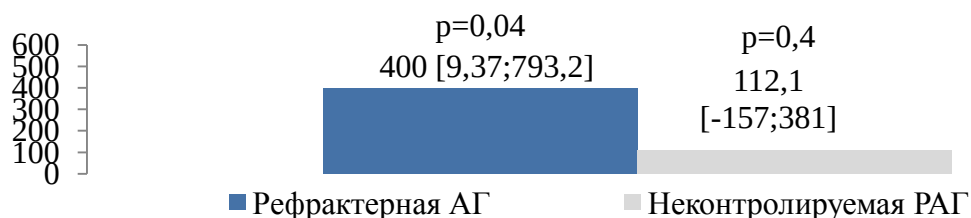


Рисунок 31 – Изменение объемов суточного диуреза через 6 месяцев после ренальной денервации у больных СД с рефрактерной и неконтролируемой РАГ (М [95%ДИ])

Прямой взаимосвязи изменений объемов суточной мочи и САД-24 выявлено не было ($p>0,05$). Вполне вероятно, что увеличение диуреза было следствием снижения симпатической активности почек и улучшения почечного кровотока, сопровождавшихся повышением перфузионного давления и восстановлением прессорного диуреза – естественного механизма снижения АД.

Уровни метанефринов, норметанефринов в суточной моче, а также средние значения альдостерона и ренина крови в обеих группах существенно не изменились (Таблица 15), что могло быть связано с непродолжительным периодом наблюдения.

Таблица 15 – Показатели лабораторных тестов исходно и через 6 месяцев после ренальной денервации (М±SD, Me[Q25; Q75])

Показатели	Рефрактерная АГ		Неконтролируемая РАГ		p	
	до	после	до	после	p1	p2
Экскреция метанефринов, мг/сут	125,8±67,8	183,2±103,1	128,9±72,7	131,4±100,4	0,12	0,92
Экскреция норметанефринов, мг/сут	297,8±254,7	363,5±240,9	201,2±119,1	246,5±140,6	0,50	0,21
Альдостерон сыворотки, пг/мл	202,9±51,6	214,2±98,3	220,8±92,4	228,3±99,8	0,75	0,79
Активный ренин крови, пг/мл	16,3 [10,2-69,6]	36,8 [14,1-68]	44,8 [16,9-82,8]	54,9 [18,9-87,3]	1,0	0,17

Примечания: p1 – сравнение с исходом в группе рефрактерной АГ; p2 – сравнение с исходом в группе неконтролируемой РАГ.

Количество принимаемых антигипертензивных препаратов через 6 месяцев наблюдения оставалось прежним, составив $5,0\pm0,7$ у пациентов рефрактерной АГ и $3,9\pm0,9$ при неконтролируемой РАГ.

Таким образом, в данном фрагменте исследования впервые проведен сравнительный анализ антигипертензивной эффективности ренальной денервации у больных сахарным диабетом с рефрактерной и неконтролируемой РАГ. Согласно нашим результатам, больные сахарным диабетом с рефрактерной АГ могут быть лучшими кандидатами для процедуры ренальной денервации.

ВЫВОДЫ

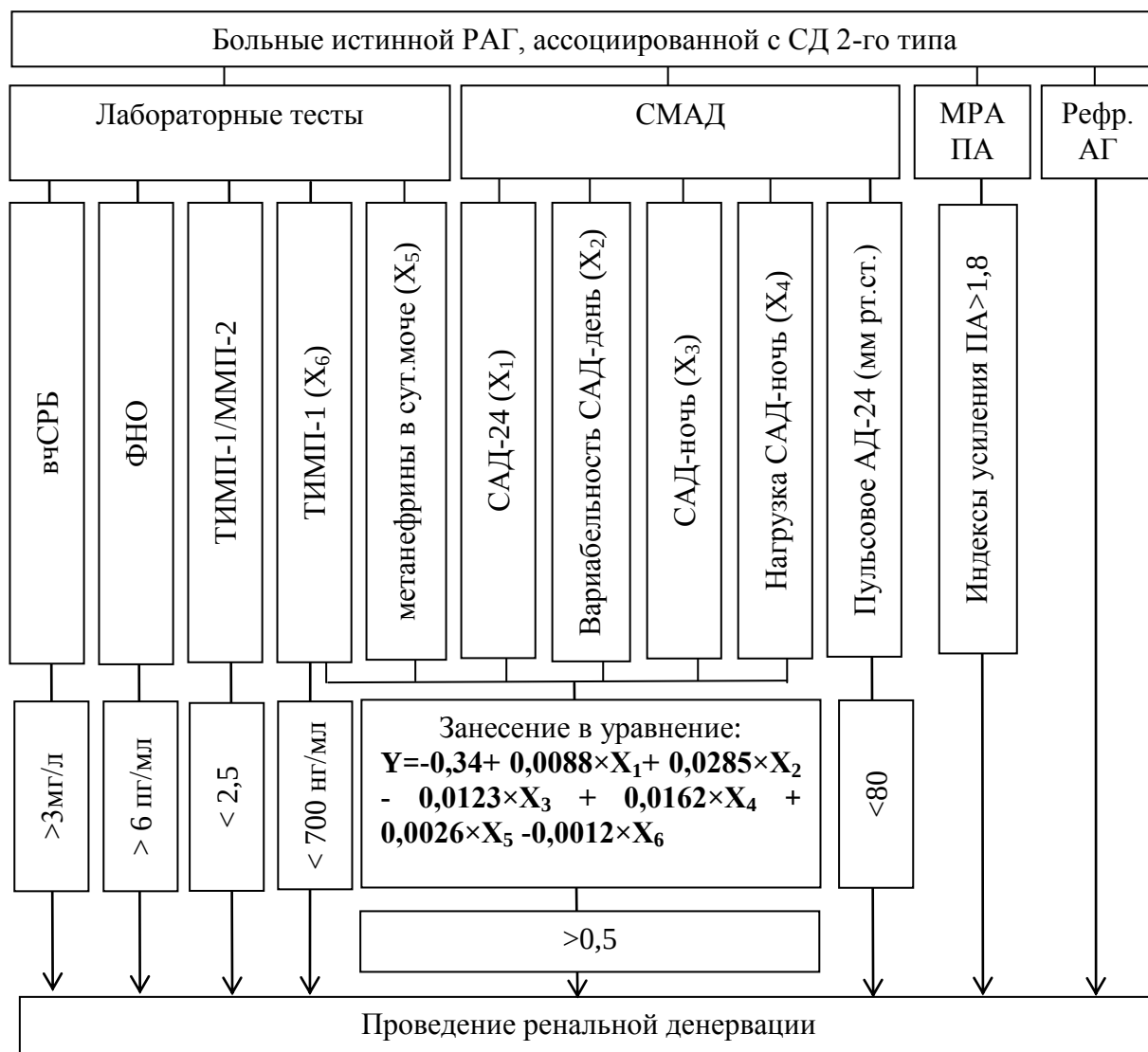
1. Резистентная АГ, ассоциированная с СД 2-го типа, представляет собой особый фенотип АГ, отличающийся от контролируемой АГ, ассоциированной с СД, более ранним началом АГ при более позднем развитии СД с более частой потребностью в инсулинотерапии.
2. Наличие СД ассоциируется с более выраженными нарушениями периферической вазореактивности, значимым увеличением частоты ГЛЖ, ее концентрической модели и

показателей ММ ЛЖ при контролируемой АГ и незначимым – при резистентной АГ, а также с возрастанием степени стенозирования просвета сонных артерий.

3. Особенности гемодинамики и структурно-функционального состояния почек у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД, являются более высокие показатели резистивности кровотока, соотношения объемов мозгового вещества к корковому по данным МРТ, а также более низкие значения СКФ по сравнению с больными резистентной АГ без СД. Рост внутрисосудистого сопротивления у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД, имеет генерализованный характер, и повышение резистивности почечного кровотока связано с увеличением сосудистого сопротивления в других сосудистых регионах.
4. Утрата контроля АД у больных СД сопровождается повышением пульсового давления, снижением общего цереброваскулярного резерва и возрастанием частоты лакунарных инфарктов головного мозга.
5. Больные резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, отличаются от больных резистентной АГ без СД более высокими показателями пульсового АД, более частой встречаемостью изолированной систолической АГ и более низкой вариабельностью частоты сердечных сокращений.
6. Комплекс метаболических, нейроэндокринных и провоспалительных факторов, эндотелиальной дисфункции, адипокинового дисбаланса и профибротического состояния в большей степени определяет поражение органов-мишеней у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД, чем непосредственное повышение АД.
7. Сочетание СД с резистентной АГ характеризуется более высоким уровнем ФНО- α , растворимых молекул межклеточной адгезии и ростового фактора дифференциации-15, а также более низкими средними значениями адипонектина в сравнении с резистентной АГ без СД.
8. По результатам проспективного двухлетнего наблюдения после ренальной денервации у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, имеет место выраженный и стабильный антигипертензивный ответ при хорошем профиле безопасности, реализующийся независимо от половой принадлежности, в том числе при изолированной систолической АГ.
9. Ренальная денервация у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, сопровождается комплексом органопротективных эффектов, реализация которых в большинстве случаев определяется степенью снижения хронического низкоинтенсивного воспаления без прямой связи с выраженностью антигипертензивного эффекта.
10. После ренальной денервации у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, отмечается значимое и стабильное уменьшение активности РААС и хронического субклинического воспаления, повышение натрийуреза и суточного диуреза, изменение адипокинового профиля, а у части больных – улучшение состояния углеводного обмена и снижение уровня матриксной металлопротеиназы 9-го типа.
11. Степень антигипертензивного ответа зависит от исходного водно-солевого баланса, состояния артериальной стенки по данным контраст-усиленной МРТ-ангиографии, а также уровня биомаркеров сосудистого фиброза, провоспалительных цитокинов и симпатической активности.
12. Дистальная методика ренальной денервации, несмотря на более выраженное снижение АД, имеет сопоставимый со стандартным режимом профиль безопасности и нефропротективную эффективность.
13. Больные СД с рефрактерной АГ, характеризующиеся невозможностью достижения целевого уровня АД на фоне приема пяти и более классов антигипертензивных препаратов, включая антагонисты минералокортикоидных рецепторов, отличаются от пациентов с неконтролируемой РАГ более выраженными нарушениями метаболического профиля и эндотелиальной функции, а также лучшим ответом на ренальную денервацию.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ренальная денервация у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, рекомендована лицам:
 - с комбинированной систоло-диастолической и изолированной систолической АГ;
 - с объемом суточного диуреза менее 1,5 л;
 - с уровнем вчСРБ >3мг/л, ФНО >6 пг/мл;
 - с уровнем ТИМП-1 <700 нг/мл;
 - при рефрактерной АГ, характеризующейся невозможностью достижения целевого уровня артериального давления приемом пяти и более классов антигипертензивных препаратов, включая длительно действующие тиазидные диуретики и спиронолактон.
2. При отборе пациентов для ренальной денервации рекомендуется использование математической модели с целью прогнозирования вероятности антигипертензивного ответа на вмешательство, включающей такие показатели суточного мониторинга АД, как среднесуточное систолическое АД, вариабельность систолического АД днем, систолическое АД ночью, «нагрузка» повышенным систолическим АД ночью, концентрация метанефринов в суточной моче и концентрация ТИМП-1 в сыворотке крови. В тех случаях, когда в результате внесения данных в уравнение получено значение $\geq 0,5$, результат вмешательства следует прогнозировать как положительный, поскольку ожидаемая степень снижения САД-24 составит ≥ 10 мм рт. ст., а при значении <0,5 проведение ренальной денервации с целью снижения АД можно считать непоказанным. Уравнение применимо для лиц обоего пола, независимо от возраста.
3. Ренальная денервация рекомендована как способ замедления темпов прогрессирования почечной дисфункции, церебрососудистых осложнений и процессов атрофии головного мозга, а также регресса ГЛЖ.
4. С целью нефропротекции у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, ренальную денервацию следует проводить при уровне исходного среднесуточного пульсового АД не более 80 мм рт. ст.
5. Больным РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, рекомендуется проведение МРТ-ангиографии с парамагнитным контрастированием с целью прогнозирования эффективности ренальной денервации.
6. Рекомендуется обследование и отбор больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, на процедуру ренальной денервации согласно алгоритму, представленному на рисунке 32.



Примечания: МРА ПА – магнитно-резонансная ангиография почечных артерий; Рефр.АГ – рефрактерная АГ.

Рисунок 32 – Алгоритм обследования и принятия решения о проведении ренальной денервации у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК

1. Рипп, Т. М. Кардиопротективные возможности денервации почек при лечении резистентной гипертензии, поиск предикторов эффективности / Т. М. Рипп, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Т. Р. Рябова, М. В. Злобина, Г. В. Семке, А. Ю. Фальковская, Е. С. Ситкова, В. А. Личикаки, А. Л. Крылов // **Артериальная гипертензия**. – 2014. – Т. 20. – № 6. – С. 559–567. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2014-20-6-559-567>.
2. Фальковская, А. Ю. Дополнительные благоприятные эффекты симпатической денервации почек при лечении резистентной артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа / А. Ю. Фальковская, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, А. Е. Баев, Г. В. Семке, Т. М. Рипп, В. А. Личикаки, А. Л. Крылов // **Артериальная гипертензия**. – 2014. – Т. 20. – № 2. – С. 107–112. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2014-20-2-107-112>
3. Зюбанова И.В. Изменения показателей суточного мониторирования артериального давления под влиянием ренальной денервации в течение 12-месячного наблюдения / И. В. Зюбанова, В. Ф. Мордовин, А. Ю. Фальковская, С. Е. Пекарский // **Сибирский медицинский журнал (г. Томск)**. – 2015. – Т. 30. – № 3. – С. 41–44.
4. Мордовин, В. Ф. Использование современных медицинских технологий для диагностики и лечения больных артериальной гипертензией / В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Г. В. Семке, Т. М. Рипп, А. Ю. Фальковская, Е. С. Ситкова, В. А. Личикаки, С. В. Трисс // **Сибирский медицинский журнал (г. Томск)**. – 2015. – Т. 30. – № 2. – С. 29–35.
5. Фальковская, А. Ю. 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, А. Е. Баев, Г. В. Семке, Т. М. Рипп, Е. С. Кравченко, И. В. Зюбанова // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2015. – Т. 14. – № 5. – С. 83–90.
6. Фальковская, А. Ю. Антигипертензивный и плеiotропные эффекты ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / А. Ю. Фальковская, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, А. Е. Баев, Г. В. Семке, Т. М. Рипп, В. А. Личикаки, Р. С. Карпов // **Клиническая фармакология и терапия**. – 2015. – Т. 24. – № 3. – С. 47–52.
7. Зюбанова, И. В. Динамика биохимических показателей сосудистого фиброза под влиянием ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией / И. В. Зюбанова, В. Ф. Мордовин, А. Ю. Фальковская, С. Е. Пекарский, Т. М. Рипп, В. А. Личикаки, А. М. Гусакова, А. Е. Баев // **Сибирский медицинский журнал (Томск)**. – 2016. – Т. 31. – № 2. – С. 18–22.
8. Личикаки, В. А. Гипотензивная эффективность ренальной денервации и ее влияние на изменение степени выраженности гипертрофии левого желудочка / В. А. Личикаки, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Т. М. Рипп, А. Ю. Фальковская, А. Е. Баев, Т. Р. Рябова, Г. В. Семке, И. В. Зюбанова // **Сибирский медицинский журнал (Томск)**. – 2016. – Т. 31. – № 2. – С. 15–18.
9. Pekarskiy, S. E. Denervation of the distal renal arterial branches vs. conventional main renal artery treatment: a randomized controlled trial for treatment of resistant hypertension / S. E. Pekarskiy, A. E. Baev, V. F. Mordovin, G. V. Semke, T. M. Ripp, A. U. Falkovskaya, V. A. Lichikaki, E. S. Sitkova, I. V. Zubanova, S. V. Popov // **Journal of Hypertension**. – 2017. – Vol. 35. – Is. 2. – P. 369–375. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001160.
10. Ситкова, Е. С. Вариабельность артериального давления как фактор лучшей кардиопротективной эффективности ренальной денервации / Е. С. Ситкова, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Т. М. Рипп, А. Ю. Фальковская, Т. Р. Рябова, О. В. Мочула, В. Ю. Усов // **Сибирский медицинский журнал (Томск)**. – 2018. – Т. 33. – № 2. – С. 9–15. DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-2-9-15.

11. Фальковская, А. Ю. Влияние ренальной денервации на уровень адипокинов и провоспалительный статус у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа / А. Ю. Фальковская, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Т. М. Рипп, В. А. Личикаки, Е. С. Ситкова, И. В. Зюбанова, Т. Е. Суслова, А. М. Гусакова, А. Е. Баев, М. А. Манукян, Э. К. Бухарова // **Сибирский медицинский журнал (Томск)**. – 2019. – Т. 34. – № 4. – С. 118–127.
12. PekarSKIY, S. E. Renal denervation in 2019 / S. E. PekarSKIY, V. F. Mordovin, T. M. Ripp, A. Yu. Falkovskaya // **The Siberian Medical Journal**. – 2019. – Vol. 34. – Is. 3. – P. 21–32. DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-21-32.
13. Пекарский, С. Е. Ренальная денервация в 2019 году / С. Е. Пекарский, В. Ф. Мордовин, Т. М. Рипп, А. Ю. Фальковская // **Сибирский медицинский журнал (Томск)**. – 2019. – Т. 34. – № 3. – С. 21–32. DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-21-32
14. Зюбанова, И. В. Возможные механизмы отдаленных кардиальных эффектов ренальной денервации / И. В. Зюбанова, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Т. М. Рипп, А. Ю. Фальковская, В. А. Личикаки, Е. С. Ситкова, А. Е. Баев, А. М. Гусакова, Т. Р. Рябова // **Артериальная гипертензия**. – 2019. – Т. 25. – № 4. – С. 423–432. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-4-423-432.
15. Ситкова, Е. С. Положительное влияние ренальной денервации на гипертрофию и субэндокардиальное повреждение миокарда / Е. С. Ситкова, В. Ф. Мордовин, Т. М. Рипп, С. Е. Пекарский, Т. Р. Рябова, В. А. Личикаки, А. Ю. Фальковская, О. В. Мочула, В. Ю. Усов, А. Е. Баев // **Артериальная гипертензия**. – 2019. – Т. 25. – № 1. – С. 46–59. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-46-59.
16. Фальковская, А. Ю. Система матричных металлопротеиназ у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа: связь с состоянием почечного кровотока и функцией почек / А. Ю. Фальковская, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Т. М. Рипп, И. В. Зюбанова, Е. С. Ситкова, В. А. Личикаки, Т. Е. Суслова, А. М. Гусакова, Т. Р. Рябова, М. А. Манукян // **Артериальная гипертензия**. – 2019. – Т. 25. – № 1. – С. 34–45. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-34-45.
17. Рюмшина, Н. И. МРТ сосудистой стенки с парамагнитным контрастным усилением в оценке терапевтического воздействия радиочастотной абляции симпатических сплетений почечных артерий при лечении резистентной артериальной гипертензии / Н. И. Рюмшина, А. Е. Баев, А. Ю. Фальковская, Ю. Б. Лишманов, В. Ю. Усов // **Медицинская визуализация**. – 2019. – Т. 20. – № 1. – С. 56–64. DOI: 10.24835/1607-0763-2019-1-56-64.
18. Рюмшина, Н. И. Особенности МРТ-визуализации изменений сосудистой стенки при резистентной артериальной гипертензии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / Н. И. Рюмшина, А. Ю. Фальковская, А. М. Гусакова, В. Ф. Мордовин, В. Ю. Усов // **Сахарный диабет**. – 2020. – Т. 23. – № 1. – С. 29–36. DOI: 10.14341/DM10169.
19. Фальковская, А. Ю. Ренальная денервация как новая стратегия нефропротекции у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа / А. Ю. Фальковская, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Т. М. Рипп, М. А. Манукян, В. А. Личикаки, Е. С. Ситкова, И. В. Зюбанова, А. М. Гусакова, А. Е. Баев, Т. Р. Рябова, Н. И. Рюмшина // **Сибирский медицинский журнал (Томск)**. – 2020. – Т. 35. – № 1. – С. 80–92. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-80-92.

Глава в монографии

Диагностика и лечение хронических форм недостаточности мозгового кровообращения у больных с гипертонической болезнью. // под ред. В.Ф.Мордовина, Р.С.Карпова. — Томск: STT, 2011. — 592 с. // Фальковская А.Ю. Церебральные изменения и эндотелиальная дисфункция - С.151-183.

Патенты на изобретение РФ

Патент 2658476 Российская Федерация, МПК А61В5/00. Способ отбора больных резистентной артериальной гипертонией на проведение процедуры симпатической денервации почечных артерий. Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Семке Г. В., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Личикаки В. А., Сулова Т. Е., Гусакова А. М., Баев А. Е., Зюбанова И. В. № 2658476; заявл. 26.06.2017. опубл. 21.06.2018. Бюл. № 18. – 8 с. (<https://www.fips.ru/cdfi/fips.dll/ru?ty=29&docid=2658476>).

В материалах международных и всероссийских конгрессов, съездов и конференций опубликовано 117 тезисов.

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

Список используемых сокращений

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АД-24	– среднесуточное АД
АДМА	– асимметричный диметиларгинин
вчСРБ	– высокочувствительный С-реактивный белок
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ЗС	– задняя стенка
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИММ	– индекс массы миокарда
ИМТ	– индекс массы тела
ИТ	– инсулинотерапия
ИУ	– индексы усилений
КАГ	– контролируемая АГ
КГЛЖ	– концентрическая ГЛЖ
КДО	– конечный диастолический объем
КРЛЖ	– концентрическое ремоделирование левого желудочка
КСО	– конечный систолический объем
ЛЖ	– левый желудочек
ЛЗИ	– лобно-затылочный индекс
ЛП	– левое предсердие
МЖП	– межжелудочковая перегородка
ММ	– масса миокарда
ММП	– матриксная металлопротеиназа
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОПСС	– общее периферическое сосудистое сопротивление
ОТ	– окружность талии
Оф.АД	– офисное АД
ПА	– почечная артерия
ПАД	– пульсовое артериальное давление
ПБВ	– повреждения белого вещества
ПВО	– перивентрикулярная область
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РАГ	– резистентная артериальная гипертензия
рСКФ	– расчетная скорость клубочковой фильтрации
САД	– систолическое артериальное давление
СД	– сахарный диабет
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СМ	– сульфонилмочевина
СМА	– средняя мозговая артерия
СМАД	– суточное мониторирование артериального давления
СНС	– симпатическая нервная система
СРБ	– С-реактивный белок
ССТ	– сахароснижающая терапия
СЭА	– суточная экскреция альбумина
ТИМП	– тканевой ингибитор металлопротеиназы
УПСС	– удельное периферическое сопротивление
ФВ	– фракция выброса
ФНО- α	– фактор некроза опухоли альфа
ХБП	– хроническая болезнь почек
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭГЛЖ	– эксцентрическая ГЛЖ
ЭЗВД	– эндотелий-зависимая вазодилатация

ЭНЗВД	– эндотелий-независимая вазодилатация
ЭРЛЖ	– эксцентрическое ремоделирование ЛЖ
Эхо-Кг	– эхокардиография
GDF-15	– ростовой фактор дифференцировки 15
HOMA-IR	– индекс инсулинорезистентности
PI	– пульсационный индекс
RI	– резистивный индекс
SD	– стандартная девиация (вариабельность)
sICAM	– растворимые молекулы межклеточной адгезии
Ved	– конечная диастолическая скорость кровотока
Vmean	– средняя скорость кровотока
Vps	– пиковая систолическая скорость кровотока

Фальковская Алла Юрьевна

«Резистентная и контролируемая артериальные гипертонии, ассоциированные с сахарным диабетом 2-го типа: оптимальная стратегия обследования и лечения на основе использования современных медицинских технологий»

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Подписано в печать 202.... Формат 60×90/16.
Усл. печ. л. 1,37. Уч.-изд. л. 1,0.
Тираж 100 экз. Заказ №

Название типографии
Контакты типографии:
Адрес
Телефон
Ел почта
Сайт (при наличии)

Тираж 100 экз. Заказ.
Томский государственный университет систем управления
и радиоэлектроники.
634050, г. Томск, пр. Ленина, 40

Тел. (3822) 533018