



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-53-59>
УДК 616.12-008.331.1-085.015.46-06:616.127-005.4-02



Кардиальная патология у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

В.Ф. Мордовин, Т.М. Рипп, Е.С. Ситкова

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Кардиальные изменения у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (АГ) имеют высокую частоту встречаемости. В частности, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) и снижение коронарного резерва играют самостоятельную роль в определении риска сердечно-сосудистых осложнений. Диагностические подходы к их выявлению в настоящее время представлены широким спектром высокоинформативных исследований с использованием современного ультразвукового оборудования, магнитно-резонансного томографа, компьютерного томографа, гамма-камеры. Активное изучение вовлечения каскада патофизиологических механизмов в развитие кардиальных изменений при АГ позволяет не только выявлять факторы, связанные с тяжестью поражения, но и находить новые точки приложения для реализации кардиопротекции и снижения сердечно-сосудистого риска. Наряду с медикаментозными возможностями в настоящее время активно изучается метод ренальной денервации. Несмотря на высокую вариабельность результатов и их плохую предсказуемость, ряд исследований показывает эффективность данного метода в коррекции структурно-функционального состояния миокарда, что имеет важное прогностическое значение при резистентной АГ.

Ключевые слова:	гипертензия, гипертрофия левого желудочка, кардиопротективная эффективность, субэндокардиальное повреждение, ренальная денервация.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Ситкова Е.С. Кардиальная патология у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(3):53–59. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-53-59 .

Cardiac pathology in patients with resistant hypertension

Victor F. Mordovin, Tatyana M. Ripp, Ekaterina S. Sitkova

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Patients with resistant arterial hypertension have a high prevalence of cardiac pathology. In particular, left ventricular hypertrophy and reduced coronary reserve play independent role in determining the risk of cardiovascular complications. Diagnostic approaches to their detection are currently represented by a wide range of highly informative studies using modern ultrasound equipment, magnetic resonance imaging, computed tomography scanner, and gamma camera. The active study of the involvement of the cascade of pathophysiological mechanisms in the development of cardiac changes in hypertension allows not only to identify the factors associated with the severity of the lesion, but also to find new application points for the cardioprotection and to reduce cardiovascular risk. Along with the pharmacological capabilities, the renal denervation method

✉ Ситкова Екатерина Сергеевна, e-mail: chekruzhova@mail.ru.

is currently under active study. Despite high variability of the results and their poor predictability, a number of studies show the efficiency of this method in correcting the structural and functional changes in the heart, which is of important prognostic value for resistant hypertension.

Keywords:	hypertension, left ventricular hypertrophy, cardioprotective efficacy, subendocardial damage, renal denervation.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Mordovin V.F., Ripp T.M., Sitkova E.S. Cardiac pathology in patients with resistant hypertension. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(3):53–59. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-53-59 .

Одним из наиболее характерных проявлений патологии сердца у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) является возникновение гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), обусловленной хронической гемодинамической нагрузкой на сердце и влиянием комплекса гормонально-метаболических факторов [1, 2]. К числу нейрогуморальных факторов, являющихся промоутерами ГЛЖ, относятся ангиотензин-2, альдостерон, норэпинефрин и инсулин, поскольку они стимулируют гипертрофию кардиомиоцитов и матриксного каркаса независимо от уровней артериального давления (АД) [3]. Существенное значение придается также наличию метаболических нарушений. В группах пациентов, стандартизованных по полу, возрасту и показателям суточного мониторирования АД (СМАД), у больных с метаболическим синдромом отмечалось статистически значимое повышение показателей массы миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ) [4].

Сложные механизмы влияния негемодинамических факторов на изменения ММ ЛЖ остаются недостаточно изученными, хотя последние годы им придается все большее значение. ГЛЖ, являясь достаточно типичным проявлением поражения органов-мишеней при АГ, развивается, тем не менее, только у части пациентов. Так, по данным метаанализа 30 наиболее значимых исследований, включающих 19 754 пациента, частота выявления ГЛЖ составила 10–19% в популяционных исследованиях, 19–48% в когорте пациентов с ранее выявленной, но нелеченной АГ и достигала 58–77% у больных с тяжелым течением АГ и пациентов с АГ в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа [5]. Изучению особенностей формирования патологии сердца при тяжелых формах заболевания придается особое значение. Прежде всего, это касается пациентов с резистентной АГ, которая диагностируется при сохраняющихся уровнях АД выше 140/90 мм рт. ст., несмотря на использование трех гипотензивных препаратов, включая диуретик. При этой форме заболевания наблюдается значительное повышение частоты возникновения кардиocereбральных осложнений, сердечной и почечной недостаточности [6, 7]. В одном из исследований, выполненных с использованием повторного СМАД, было показано, что у пациентов с резистентной АГ частота возникновения кардиocereбральных осложнений достигает 24% за 49-месячный период наблюдения. При повышении уровней диастолического АД от нижнего к

среднему и высокому квартилям этот риск возрастает от 2,2 до 9,5 и 13,6 на 100 пациенто-лет [8].

Одной из наиболее значимых причин неблагоприятного прогноза и повышенного риска возникновения осложнений у пациентов с резистентной АГ является более частое формирование у них ГЛЖ по сравнению с больными с медикаментозно контролируемым течением заболевания. Так, в исследовании, включавшем 471 больного с резистентной АГ, эхокардиографические признаки ГЛЖ были выявлены у 383 (81%) обследованных пациентов [9]. По данным метаанализа, включавшего 3 325 пациентов с резистентной АГ, частота выявления признаков ГЛЖ варьировала от 55 до 75%, причем у пациентов с признаками систолической перегрузки на электрокардиограмме (ЭКГ) эта частота повышалась до 91% [10].

В отечественных исследованиях, посвященных данной проблеме, было показано, что частота выявления ГЛЖ у больных с резистентной АГ достигала в среднем 84,5% [11, 12]. Неблагоприятное прогностическое значение наличия ГЛЖ известно достаточно хорошо. По данным литературы, риск кардиоваскулярных осложнений у таких пациентов возрастает в 2–4 раза по сравнению с больными с нормальной ММ ЛЖ [13–15]. Показано, что увеличение ММ ЛЖ на каждые 50 г/м² увеличивает показатели риска возникновения кардиоваскулярной летальности до 1,73 и 2,12 у мужчин и женщин соответственно [16]. По данным метаанализа 20 исследований, включающих 48 545 пациентов, наличие ГЛЖ приводит к возрастанию кардиоваскулярной летальности и общей летальности до 2,3 у мужчин и 2,5 у женщин [17].

Для обеспечения кровоснабжения увеличенной ММ ЛЖ требуется адекватное возрастание коронарного кровотока, однако в большинстве случаев ГЛЖ ассоциируется с миокардиальной ишемией даже при отсутствии изменений крупных коронарных артерий [18, 19]. Обусловлено это тем, что возникновение ГЛЖ связано со снижением коронарного резерва, определяемого как разница между базальными показателями и их максимальным возрастанием при проведении фармакологических тестов, таких как проба с аденозином [20].

Коронарный резерв в трансмуральных сосудах, кровоснабжающих субэндокардиальные отделы сердца, даже в норме выражено снижается по сравнению с субэпикардиальными артериями. Это снижение становится особенно значительным при повышении диастолического дав-

ления в ЛЖ у больных АГ и возрастании экстравазальной компрессии вследствие возникновения ГЛЖ [21, 22]. Следует учитывать, что изменения трансмурального коронарного кровотока и коронарной микроциркуляции в ответ на действие психоэмоциональных и физических факторов модулируют преимущественно коронарные преартериолы и артериолы диаметром < 500 μm . Вместе с тем известно, что коронарная микроциркуляция обеспечивает 80% коронарного сосудистого сопротивления. Микроциркуляторная дисфункция, обусловленная формированием микроциркуляторных трансмуральных ангиопатий, может существенно нарушать перфузию миокарда [23, 24].

Эти данные соответствуют результатам многочисленных клинических исследований, согласно которым у 40–49% больных со стенокардией ангиография не выявляет гемодинамически значимого коронарного атеросклеротического стенозирования [25, 26], при этом у большинства таких пациентов причиной ангинозных симптомов является документированная коронарная микроваскулярная дисфункция (КМД) [27].

Наиболее примечательны результаты, полученные при анализе данных кардиоваскулярного регистра США, включавшего 398 978 пациентов, которым в связи с наличием у них типичной стенокардии или положительных результатов нагрузочного тестирования была выполнена селективная коронарография. Обструктивное поражение коронарных артерий было документировано у 37,6% больных, тогда как у 39,2% пациентов признаки коронарного атеросклероза отсутствовали, или коронарный атеросклероз не превышал 20% диаметра сосуда. У 69,6% включенных в регистр больных наблюдалась АГ, что позволяет считать, что кардиальные симптомы у пациентов без обструкции венечных сосудов были проявлением КМД гипертензивного генеза [28].

Другой достаточно частой причиной возникновения КМД является сахарный диабет 2-го типа. Результаты исследования, выполненного с использованием высокоинформативной позитронно-эмиссионной томографии, показали, что у больных сахарным диабетом 2-го типа без ишемической болезни сердца (ИБС) риск кардиальных осложнений был значительно выше, чем у больных с подтвержденной ИБС [29]. Вместе с тем, учитывая гораздо более широкую распространенность АГ, вклад этого заболевания в возникновение КМД следует считать более значительным.

В последние годы этому аспекту проблемы уделяется все больше внимания, поскольку получены многочисленные данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с КМД повышена частота возникновения тяжелых кардиоваскулярных осложнений, включая сердечную недостаточность, инфаркт миокарда и внезапную сердечную смерть [30–34].

В клинической практике диагностика КМД основана на определении показателей резерва коронарного кровотока. В исследовании, выполненном с его определением с помощью внутрикоронарного введения ацетилхолина, было показано, что у 14% больных с выраженной микрососудистой дисфункцией, проявляющейся сниже-

нием резерва кровотока, коронарные осложнения развиваются в течение 28-месячного периода наблюдения [35]. По данным исследования WISE, снижение коронарного резерва менее 2,32 ассоциируется со значительным возрастанием частоты возникновения коронарных осложнений (26,7 и 12,2%) за пятилетний период наблюдения [31].

Результаты обширного, хотя и менее длительного проспективного исследования, включавшего 405 мужчин и 813 женщин, наблюдаемых в среднем 1,3 года, показали, что у пациентов, имевших сниженные значения коронарного резерва менее 2,0 по сравнению с больными с более высокими показателями, отмечалось значительное возрастание основных кардиоваскулярных осложнений (8,6 и 3,5%), в том числе инфарктов миокарда (4,2 и 1,4%), а также показателей летальности (5 и 2,3%) [36]. В этом исследовании определение уровней коронарного кровотока проводилось с использованием метода позитронно-эмиссионной томографии. В клинике для диагностики КМД чаще используется сцинтиграфия сердца с 99-м технецием Сестаамиби, позволяющая определять зоны гипоперфузии миокарда, обусловленные гипертензивной микроангиопатией [37].

Более информативным методом выявления нарушений перфузии миокарда, обусловленных КМД, является магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с определением первого прохождения контраста по миокарду [38]. Использование этой методики для обследования больных с АГ выявило значительные нарушения индекса перфузии ($0,13 \pm 0,07$ и $0,04 \pm 0,01$; $p < 0,001$), а также снижение коронарного резерва по сравнению с контролем ($1,71 \pm 1,1$ и $2,52 \pm 0,83$; $p < 0,02$), причем степень выраженности микрососудистых нарушений коронарного кровотока не зависела от изменений ММ ЛЖ и наличия его гипертрофии [39].

Следует отметить, что несмотря на многочисленные данные, свидетельствующие о наличии микрососудистых нарушений коронарного кровотока, характер и степень выраженности патологических изменений миокарда в зоне этих нарушений остаются недостаточно изученными. В последние годы для определения миокардиальных нарушений существенное значение придается анализу отсроченных изображений МРТ сердца, выявляющих задержку рентгеноконтрастного препарата в зонах патологических изменений кардиомиоцитов [40, 41]. В исследовании К. Andersen и соавт. [42], представляющем результаты изучения позднего контрастирования сердца у 20 больных с АГ, интрамуральные очаги патологической задержки контраста были выявлены у 6 пациентов, у 3 из них они имели субэндокардиальную локализацию.

Особенности изменений по данным эхокардиографии и МРТ сердца с контрастированием после использования новых методов лечения АГ (ренальной денервации) у больных с более тяжелой, резистентной формой АГ впервые в отечественной литературе были описаны в наших работах [43, 44]. Были обозначены и предикторы ее эффективности. При обследовании 35 больных без значимого коронарного атеросклероза, клиники ИБС,

инфаркта и воспалительных заболеваний миокарда в анамнезе распространенность субклинического повреждения миокарда составила 100% [11].

Учитывая достоверно подтвержденное неблагоприятное прогностическое значение формирования объективных признаков гипертензивного сердца, большое число исследований было посвящено изучению их динамики под влиянием лечения в сопоставлении с изменениями показателей отдаленного прогноза. Анализ полученных результатов убедительно свидетельствует о том, что регресс ГЛЖ приводит к улучшению состояния коронарного резерва, снижению риска появления фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности и значительному уменьшению показателей кардиоваскулярной летальности [45–50].

Еще в прошлом веке было доказано, что уменьшение степени выраженности ГЛЖ может быть достигнуто при эффективном снижении уровней АД под влиянием бета-блокаторов [51, 52], антагонистов кальция [53, 54], диуретиков [55] и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [56, 57].

В тех случаях, когда медикаментозная терапия не приводит к достаточно выраженному снижению АД, повышение эффективности лечения может быть достигнуто с помощью проведения ренальной денервации. Работы, посвященные изучению кардиопротективной эффективности эндоваскулярного лечения АГ, пока немногочисленны и заслуживают более подробного обсуждения. В одном из исследований было показано, что под влиянием ренальной денервации снижение уровней АД ($-22,5/-7,2$ мм рт. ст. через 1 мес. и $-27,8/-8,8$ мм рт. ст. через 6 мес., $p < 0,001$) сопровождалось значительным уменьшением ММ ЛЖ (с $112,4 \pm 33,9$ г/м² до $103,6 \pm 30,5$ г/м² через 1 мес. и до $94,9 \pm 29,8$ г/м² через 6 мес.; $p < 0,001$), причем регрессия ГЛЖ не зависела от степени выраженности снижения АД и наблюдалась в том числе у нереспондеров, что, по мнению авторов, могло объясняться снижением центрального АД и индекса аугментации аорты [58]. По данным другого исследования, снижение систолического ($176,0 \pm 24,0$ мм рт. ст. и $149,0 \pm 13,0$ мм рт. ст., $p < 0,001$) и диастолического АД ($90,0 \pm 14,0$ мм рт. ст. и $79,0 \pm 11,0$ мм рт. ст., $p < 0,001$), а также среднесуточного систолического АД ($150,0 \pm 20,0$ мм рт. ст. и

$132,0 \pm 14,0$ мм рт. ст., $p < 0,001$) и диастолического АД ($83,0 \pm 10,0$ мм рт. ст. и $74,0 \pm 9,0$ мм рт. ст., $p < 0,001$) приводило к значительному уменьшению индекса ММ ЛЖ ($152,0 \pm 32,0$ и $136,0 \pm 34,0$ г/м²; $p < 0,001$) [59]. Отчетливый регресс ГЛЖ, по данным МРТ в отечественном исследовании по изучению кардиопротективных эффектов ренальной денервации, выполненном при включении 84 больных, не только не зависел от выраженности антигипертензивного эффекта лечения, но выявлялся и у пациентов с отсутствием должного снижения АД. Помимо того, регрессировал и объем повреждения миокарда, определяемый у 100% обследованных, что было статистически значимо связано с антигипертензивным ответом на ренальную денервацию. В рамках выполненного исследования варибельность АД, имеющая самостоятельное значение в повышении риска кардиоваскулярных осложнений, определена как фактор, имеющий связь с выраженностью регресса кардиальных изменений [44]. Отсутствие достоверной корреляции между регрессией ГЛЖ и изменениями частоты сердечных сокращений после проведения ренальной денервации также проанализировано в пионерных работах, посвященных новым методам лечения резистентной АГ [43, 60].

Вопросы, касающиеся формирования кардиальных нарушений, длительное время рассматриваются в качестве одного из важнейших аспектов патологии органов-мишеней у пациентов с АГ. Увеличение ММ ЛЖ и возникновение сложного комплекса микрососудистых нарушений коронарного кровотока в значительной степени определяют неблагоприятное прогностическое влияние на показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Влияние негемодинамических факторов на возникновение ГЛЖ и их участие в регрессе патологии в последние годы интенсивно изучаются, что, возможно, приведет к появлению новых терапевтических мишеней. У пациентов с резистентной формой АГ, у которых признаки ГЛЖ являются наиболее выраженными, перспективным направлением кардиопротективного лечения является использование эндоваскулярных методов лечения, причем регрессия ГЛЖ под влиянием ренальной денервации также происходит независимо от степени снижения АД после вмешательства.

Литература / References

- Schmieder R. The role of non-haemodynamic factors in the genesis of LVH. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20(12):2610–2612. DOI: 10.1093/ndt/gfi190.
- De Simone G., Palmieri V., Bella J.N., Celentano A., Hong Y., Oberman A. et al. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study. *J. Hypertens*. 2002;20(2):323–331. DOI: 10.1097/00004872-200202000-00024.
- Anversa P., Niktin P., Olivetti G., Capasso J.M. Cellular and mechanical adaptations in cardiac hypertrophy and its reversal. *Cardiovascular Reviews and Reports*. 1990;11:34–41.
- Mulé G., Nardi E., Cottone S., Cusimano P., Palermo A., Incalcaterra F. et al. Impact of the metabolic syndrome on total arterial compliance in essential hypertension patients. *Journal of the Cardiometabolic Syndrome*. 2007;2(2):84–90. DOI: 10.1111/j.1559-4564.2007.06006.x.
- Cuspidi C., Sala C., Negri F., Mancia G., Morganti A. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *J. Hum. Hypertens*. 2012;26(6):343–349. DOI: 10.1038/jhh.2011.104.
- Calhoun D.A., Jones D., Textor S., Goff D.C., Murphy T.P., Toto R.D. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117(25):e510–526. DOI: 10.1161/circulationaha.108.189141.
- Pierdomenico S.D., Lapenna D., Bucci A., Di Tommaso R., Di Mascio R., Manente B.M. et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am. J. Hypertens*. 2005;18(11):1422–1428. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2005.05.014.
- Redon J., Campos C., Narciso M.L., Rodicio J.L., Pascual J.M., Ruilope L.M. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension. A prospective study. *Hypertension*. 1998;31(2):712–718. DOI: 10.1161/01.hyp.31.2.712.
- Salles G., Leocádio S., Bloch K., Nogueira A.R., Muxfeldt E. Combined QT interval and voltage criteria improve left ventricular hypertrophy

- detection in resistant hypertension. *Hypertension*. 2005;46(5):1207–1212. DOI: 10.1161/01.hyp.0000185517.53179.43.
10. Cuspidi C., Vaccarella A., Negri F., Sala C. Resistant hypertension and left ventricular hypertrophy: an overview. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2010;4(6):319–324. DOI: 10.1016/j.jash.2010.10.003.
 11. Ситкова Е.С., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Пекарский С.Е., Рябова Т.Р., Личикаки В.А. и др. Положительное влияние ренальной денервации на гипертрофию и субэндокардиальное повреждение миокарда. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(1):46–59. Sitkova E.S., Mordovin V.F., Ripp T.M., Pekarskiy S.E., Ryabova T.P., Lichikaki V.A. et al. Positive effects of renal denervation on left ventricular hypertrophy and subendocardial damage. *Arterial Hypertension*. 2019;25(1):46–59 (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-46-59.
 12. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф. Ренальная денервация, взгляд кардиолога. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2017;13(2):31–38. Ripp T.M., Mordovin V.F. Renal denervation, the opinion of the cardiologist. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2017;13(2):31–38 (In Russ.).
 13. Kannel W.B. Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am. J. Med.* 1983;75(3):4–11. DOI: 10.1016/0002-9343(83)90111-0.
 14. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., Kannel W.B., Castelli W.P. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. *N. Engl. J. Med.* 1990;322:1561–1566. DOI: 10.1056/nejm199005313222023.
 15. Liao Y., Cooper R.S., Mensah G.A., McGee D.L. Left ventricular hypertrophy has a greater impact on survival in women than in men. *Circulation*. 1995;92(4):805–810. DOI: 10.1161/01.cir.92.4.805.
 16. Haider A.W., Larson M.G., Benjamin E.J., Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998;32(5):1454–1459. DOI: 10.1016/s0735-1097(98)00407-0.
 17. Vakili B.A., Okin P.M., Devereux R.B. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *AHJ*. 2001;141(3):334–341. DOI: 10.1067/mhj.2001.113218.
 18. Pichard A.D., Gorlin R., Smith H., Ambrose J., Meller G. Coronary flow studies in patients with left ventricular hypertrophy of the hypertensive type. Evidence for an impaired coronary vascular reserve. *Am. J. Cardiol.* 1981;47(3):547–554. DOI: 10.1016/0002-9149(81)90537-3.
 19. Marcus M.L., Doty D.B., Hiratzka L.F., Wright C.B., Eastham C.L. A mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N. Engl. J. Med.* 1982;307:1362–1366. DOI: 10.1056/nejm198211253072202.
 20. Opherck D., Mall G., Zebe H., Schwarz F., Weihe E., Manthey J. et al. Reduction of coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. *Circulation*. 1984;69(1):1–7. DOI: 10.1161/01.cir.69.1.1.
 21. Rembert J.C., Kleinman L.H., Fedor J.M., Wechsler A.S., Greenfield J.C. Myocardial blood flow distribution in concentric LV hypertrophy. *J. Clin. Invest.* 1978;62(2):379–386. DOI: 10.1172/jci109139.
 22. Hoffman J.I. Problems of coronary flow reserve. *Annals Biomedical Engineering*. 2000;28(8):884–896. DOI: 10.1114/1.1308503.
 23. Patel B., Fisher M. Therapeutic advances in myocardial microvascular resistance: unravelling the enigma. *Pharmacol. Ther.* 2010;127(2):131–147. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2010.04.014.
 24. Lanza G.A., Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction. *Circulation*. 2010;121(21):2317–2325. DOI: 10.1161/circulationaha.109.900191.
 25. Farrehi P.M., Bernstein S.J., Rasak M., Dabbous S.A., Stomel R.J., Eagle K.A. et al. Frequency of negative coronary arteriographic findings in patients with chest pain is related to community practice patterns. *Am. J. Manag. Care*. 2002;8(7):643–648.
 26. Bradley S.M., Maddox T.M., Stanislawski M.A., O'Donnell C.I., Grunwald G.K., Tsai T.T. et al. Normal coronary rates for elective angiography in the Veterans Affairs healthcare system: Insights from the VA CART program (Veterans Affairs Clinical Assessment Reporting and Tracking). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63(5):417–426. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.055.
 27. Усенко Е.В., Терешина О.В., Рябова Е.Н., Шукин Ю.В., Трусов Ю.А. Микроваскулярная стенокардия: определение, клинические проявления, диагностика и лечение. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2018;6(2):48–54. Usenko E.V., Tereshina O.V., Ryabova E.N., Shchukin Yu.V., Trusov Yu.A. Microvascular angina: definition, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2018;6(2):48–54 (In Russ.). DOI: 10.24411/2309-1908-2018-12006.
 28. Patel M.R., Peterson E.D., Dai D., Brennan J.M., Redberg R.F., Anderson H.V. et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N. Engl. J. Med.* 2010;362(10):886–895. DOI: 10.1056/nejmoa0907272.
 29. Murthy V., Naya M., Foster C., Gaber M., Hainer J., Klein J. et al. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation*. 2012;126(15):1858–1868. DOI: 10.1161/circulationaha.112.120402.
 30. Serruys P., di Mario C., Piek J., Schroeder E., Vrints C., Probst P. et al. Prognostic value of intracoronary flow velocity and diameter stenosis in assessing the short- and long-term outcomes of coronary balloon angioplasty: The DEBATE study (Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe). *Circulation*. 1997;96(10):3369–3377. DOI: 10.1161/01.cir.96.10.3369.
 31. Pepine C., Anderson R., Sharaf B., Reis S.E., Smith K.M., Handberg E.M. et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia: Results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(25):2825–2832. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.054.
 32. Fukushima K., Javadi M., Higuchi T., Lautamaki R., Merrill J., Nekolla S.G. et al. Prediction of short-term cardiovascular events using quantification of global myocardial flow reserve in patients referred for clinical 82Rb PET perfusion imaging. *J. Nucl. Med.* 2011;52(5):726–732. DOI: 10.2967/jnumed.110.081828.
 33. Murthy V., Naya M., Foster C., Gaber M., Hainer J., Klein J. et al. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation*. 2012;126(15):1858–1868. DOI: 10.1161/circulationaha.112.120402.
 34. Taqueti V., Hachamovitch R., Murthy V., Naya M., Foster C.R., Hainer J. et al. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization. *Circulation*. 2015;131(1):19–27. DOI: 10.1161/circulationaha.114.011939.
 35. Suwaidi J., Hamasaki S., Higoano S., Nishimura R.A., Holmes D.R., Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2000;101(9):948–954. DOI: 10.1161/01.cir.101.9.948.
 36. Murthy V., Naya M., Taqueti V., Foster C.R., Gaber M., Hainer J. et al. Effects on sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation*. 2014;129(24):2518–2527. DOI: 10.1161/circulationaha.113.008507.
 37. Bostrom P.A., Mansour P., Diemer H., Mattiasson I., Nehoum A., Lilja B. et al. Blood pressure and myocardial perfusion in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy. *J. Hum. Hypertens.* 1995;9(12):969–974.
 38. Wohrle J., Nusser T., Merkle N., Kestler H., Grebe O., Marx N. et al. Myocardial perfusion reserve in cardiovascular magnetic resonance: Correlation to coronary microvascular dysfunction. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2006;8(6):781–787. DOI: 10.1080/10976640600737649.
 39. Kawecka-Jaszcz K., Czarnecka D., Olszanecka A., Klecha A., Kwicielec-Sobstel A., Stolarz-Skrzypczak K. et al. Myocardial perfusion in hypertensive patients with normal coronary angiograms. *J. Hypertens.* 2008;26(8):1686–1694. DOI: 10.1097/hjh.0b013e328303df42.
 40. Сеницын В.Е., Стукалова О.В., Ларина О.М., Терновой С.К. Новые возможности диагностики некоронарогенных поражений миокарда: роль магнитно-резонансной томографии. *Креативная кардиология*. 2008;2(1):66–73. Sinityn V.E., Stukalova O.V., Larina O.M., Ternovoy S.K. New opportunities for diagnosis of noncoronary myocardial lesions: role of magnetic resonance imaging. *Creative Cardiology*. 2008;2(1):66–73 (In Russ.).
 41. Panting J.R., Gatehouse P.D., Yang G.Z., Grothues F., Firmin D.N., Collins P. et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N. Engl. J. Med.* 2002;346(25):1948–1953. DOI: 10.1056/nejmoa012369.
 42. Andersen K., Hennersdorf M., Cohnen M., Blondin D., Mödder U., Poll L.W. Myocardial delayed contrast enhancement in patients with

- arterial hypertension: initial results of cardiac MRI. *Eur. J. Radiol.* 2009;71(1):75–81. DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.03.009.
43. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рябова Т.Р., Злобина М.В., Семке Г.В. и др. Кардиопротективные возможности ренальной денервации при лечении резистентной гипертонии, поиск предикторов эффективности. *Артериальная гипертензия.* 2014;20(6):559–567. Ripp T.M., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ryabova T.P., Zlobina M.V., Semke G.V. et al. Cardioprotective effects of renal denervation in resistant hypertension: efficiency predictors. *Arterial Hypertension.* 2014;20(6):559–567 (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2014-20-6-559-567.
44. Ситкова Е.С., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Рябова Т.Р. и др. Вариабельность артериального давления как фактор лучшей кардиопротективной эффективности ренальной денервации. *Сибирский медицинский журнал.* 2018;33(2):9–15. Sitkova E.S., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Falkovskaya A.Y., Ryabova T.R. et al. Blood pressure variability as a factor of better cardioprotective efficacy of renal denervation. *Siberian Medical Journal.* 2018;33(2):9–15 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-2-9-15.
45. Levy D., Salomon M., D'Argostino R.B., Belanger A.J., Kannel W.B. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial change in subjects with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 1994;90(4):1786–1793. DOI: 10.1161/01.cir.90.4.1786.
46. Vogt M., Strauer B. Response of hypertensive left ventricular hypertrophy and coronary microvascular disease to calcium antagonists. *Am. J. Cardiol.* 1995;76(13):24D–30D. DOI: 10.1016/s0002-9149(99)80488-3.
47. Iriarte M., Caso R., Murga N., Boveda J., Saenz R., Lopez de Argumedo M. et al. Enalapril-induced regression of hypertensive left ventricular hypertrophy, regional ischemia, and microvascular angina. *Am. J. Cardiol.* 1995;75(12):850–852. DOI: 10.1016/s0002-9149(99)80431-7.
48. Muijsan M., Salvetti M., Rizzoni D., Castellano M., Donato F., Agabiti-Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J. Hypertens.* 1995;13(10):1091–1095. DOI: 10.1097/00004872-199510000-00003.
49. Wachtell K., Okin P., Olsen M., Dahlöf B., Devereux R.B., Ibsen H. et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE study. *Circulation.* 2007;116(7):700–705. DOI: 10.1161/circulationaha.106.666594.
50. Xiaozhen H., Yun Z., Mei Z., Yu S. Effect of carvedilol on coronary flow reserve in patients with hypertensive left-ventricular hypertrophy. *Blood Press.* 2010;19(1):40–47. DOI: 10.3109/08037050903450492.
51. Hartford M. Cardiovascular and renal effects of long-term antihypertensive treatment. *JAMA.* 1988;259(17):2553–2557. DOI: 10.1001/jama.1988.03720170029028.
52. Dunn F., Ventura H., Messerli E., Kobrin I., Frohlich E.D. Time course of regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with atenolol. *Circulation.* 1987;76(2):254–258. DOI: 10.1161/01.cir.76.2.254.
53. Schmieder R., Messerli F., Garavaglia G., Nunez B.D. Cardiovascular effects of verapamil in patients with essential hypertension. *Circulation.* 1987;75(5):1030–1036. DOI: 10.1161/01.cir.75.5.1030.
54. Grossman E., Oren S., Garavaglia G.E., Messerli F.H., Frohlich E.D. Systemic and regional hemodynamic and humoral effects of nitrendipine in essential hypertension. *Circulation.* 1988;78(6):1394–1400. DOI: 10.1161/01.cir.78.6.1394.
55. Ferrara L.A., De Simone G., Mancini M., Fasano M.L., Pasanis F., Val-loneet G. Changes in left ventricular mass during a double blind study with chlorthalidone and slow release nifedipine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1984;27(5):525–528. DOI: 10.1007/bf00556886.
56. Shahi M., Thom S., Poulter N., Sever P.S., Foale R.A. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy and left ventricular diastolic function. *Lancet.* 1990;336(8713):458–461. DOI: 10.1016/0140-6736(90)92010-F.
57. Dunn F., Oigman W., Ventura H.O., Messerli F.H., Kobrin I., Frohlich E.D. Enalapril improves systemic and renal hemodynamics and allows regression of left ventricular mass in essential hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1984;53(1):105–108. DOI: 10.1016/0002-9149(84)90692-1.
58. Brandt M.C., Mahfoud F., Reda S., Schirmer S.H., Erdmann E., Böhm M. et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;59(10):901–909. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.034.
59. De Sousa Almeida M., de Araújo Gonçalves P., Branco P., Mesquita J., Carvalho M.S., Dores H. et al. Impact of renal sympathetic denervation on left ventricular structure and function at 1-year follow-up. *PLoS One.* 2016;11(3):e0149855. DOI: 10.1371/journal.pone.0149855.
60. Schirmer S.H., Sayed M.M., Reil J.C., Ukena C., Linz D., Kindermann M. et al. Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation: effects beyond blood pressure and heart rate reduction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63(18):1916–1923. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.073.

Информация о вкладе авторов

Мордовин В.Ф. – анализ и обобщение данных литературы в обзоре, подбор литературных ссылок.

Рипп Т.М. – анализ и обобщение данных литературы по диагностическим методам оценки сердца и трансформации на фоне современного лечения, подбор литературных ссылок по ренальной денервации.

Ситкова Е.С. – анализ и обобщение данных литературы по магнитно-резонансным методам оценки коронарного кровотока и сердца. Подбор литературных ссылок по теме.

Сведения об авторах

Мордовин Виктор Федорович, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2238-4573.

E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

Рипп Татьяна Михайловна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент Сибирского

Information on author contributions

Mordovin V.F. – analysis and synthesis of literature data and selection of literature references.

Ripp T.M. – analysis and synthesis of data on diagnostic techniques for assessments of the heart and the response to state-of-the-art treatment; selection of literature on renal denervation.

Sitkova E.S. – analysis and synthesis of literature data on magnetic resonance imaging for assessment of coronary blood flow and studying the heart; selection of relevant literature references.

Information about the authors

Viktor F. Mordovin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2238-4573.

E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

Tatyana M. Ripp, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant Professor of the Siberian State Medical University. ORCID 0000-0001-5898-0361.

E-mail: ripp@cardio-tomsk.ru; rripp@mail.ru.

государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5898-0361.

E-mail: ripp@cardio-tomsk.ru; rripp@mail.ru.

Ситкова Екатерина Сергеевна, научный сотрудник отделения артериальных гипертоний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0988-3642.

E-mail: chekruzhova@mail.ru.

 **Ситкова Екатерина Сергеевна**, e-mail: chekruzhova@mail.ru.

Ekaterina S. Sitkova, Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-0988-3642.

E-mail: chekruzhova@mail.ru.

 **Ekaterina S. Sitkova**, e-mail: chekruzhova@mail.ru.

Поступила 23.04.2019
Received April 23, 2019