

Рефрактерная и резистентная артериальные гипертонии у больных сахарным диабетом 2-го типа: различия метаболического статуса и состояния эндотелиальной функции

А.Ю. Фальковская, В.Ф. Мордовин, С.Е. Пекарский, Т.М. Рипп, М.А. Манукян, В.А. Личикаки, И.В. Зюбанова, Е.С. Ситкова, А.М. Гусакова, Т.Р. Рябова

Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия

Резюме

Цель. Оценить частоту рефрактерной артериальной гипертонии (АГ) при резистентной АГ (РАГ) с наличием и отсутствием сахарного диабета (СД) 2-го типа, сравнить клинический фенотип, метаболический профиль и состояние эндотелиальной функции у больных СД в сочетании с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ.

Материалы и методы. В исследование включены 74 больных РАГ с СД и 119 больных РАГ без СД. Рефрактерную АГ диагностировали по отсутствию контроля артериального давления (АД) на фоне приема ≥ 5 антигипертензивных препаратов, включая тиазидный диуретик и Верошпирон. Отсутствие контроля АД при приеме 3–4 антигипертензивных препаратов соответствовало неконтролируемой РАГ. Проводили клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включая пробу с реактивной гиперемией на плечевой артерии и доплерографическую оценку вазореактивности средней мозговой артерии (СМА) по тесту с гипервентиляцией и задержкой дыхания.

Результаты. Частота рефрактерной АГ при наличии и отсутствии СД сопоставима (30 и 28%). Различий между больными СД с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ по клиническому фенотипу, данным АД и эхокардиографии не выявили. Вместе с тем у больных СД с рефрактерной АГ имели место более высокие значения индекса инсулинорезистентности, резистина плазмы крови и постпрандиальной гликемии. Дополнительно больные СД с рефрактерной АГ отличались от группы неконтролируемой РАГ более низкими показателями эндотелийзависимой вазодилатации и реактивности СМА на гиперкапнию, а также более выраженным вазоконстрикторным ответом СМА на гипервентиляцию.

Заключение. Частота рефрактерной АГ у больных с наличием и отсутствием СД не имеет значимых отличий. Больные СД с рефрактерной АГ характеризуются более неблагоприятным метаболическим профилем и большей степенью нарушения эндотелиальной функции, чем пациенты с неконтролируемой РАГ.

Ключевые слова: рефрактерная гипертония, неконтролируемая резистентная артериальная гипертония, сахарный диабет, инсулинорезистентность, резистин, фенотип, эндотелиальная функция

Для цитирования: Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. и др. Рефрактерная и резистентная артериальные гипертонии у больных сахарным диабетом 2-го типа: различия метаболического статуса и состояния эндотелиальной функции. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (1): 49–58. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200593

Refractory and resistant hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: differences in metabolic profile and endothelial function

A.Yu. Falkovskaya, V.F. Mordovin, S.E. Pekarskiy, T.M. Ripp, M.A. Manukyan, V.A. Lichikaki, I.V. Zyubanova, E.S. Sitkova, A.M. Gusakova, T.R. Ryabova

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Aim. To determine the prevalence of refractory hypertension (RfH) in patients with and without type 2 diabetes mellitus (DM), as well as to evaluate whether diabetic patients with RfH significant differ from those with uncontrolled resistant hypertension (RH) in clinical phenotype, metabolic profile and endothelial function.

Materials and methods. The study included 193 patients with RH: RH 74 patients with diabetes and 119 patients without DM. Uncontrolled RH and RfH were defined by the presence of uncontrolled blood pressure – BP (≥ 140 and/or 90 mm Hg) despite the use of >3 but <5 antihypertensive drugs (for RH) and ≥ 5 antihypertensive drugs, including a mineralocorticoid receptor antagonist (for RfH). Clinical examination, lab tests were performed. Flow-mediated dilation (FMD) and vasoreactivity of middle cerebral artery (MCA) using both breath-holding and hyperventilation test were measured by high-resolution ultrasound.

Results. The prevalence of refractory hypertension in patients with and without DM was similar (30% vs 28%, respectively). No differences in BP levels, data of echocardiography and clinical phenotype were found between the diabetic groups, but value of HOMA index, plasma resistin level and postprandial glycaemia were higher in patients with RfH. FMD and MCA reactivity to the breath-holding test were worse in patients with RfH, and they had a more pronounced vasoconstrictor response of MCA to the hyperventilation test compared to patients with RH.

Conclusion. The prevalence of RfH is the same in patients with and without diabetes. Diabetic patients with refractory hypertension have a more unfavorable metabolic profile and greater impairment of endothelial function than patients with uncontrolled resistant hypertension.

Keywords: refractory hypertension, uncontrolled resistant hypertension, diabetes mellitus, insulin resistance, resistin, phenotype, endothelial function

For citation: Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., et al. Refractory and resistant hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: differences in metabolic profile and endothelial function. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (1): 49–58. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200593

АГ – артериальная гипертония
 АД – артериальное давление
 АК – антагонисты кальция
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
 ДАД – диастолическое артериальное давление
 ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
 ИМТ – индекс массы тела
 ИФА – иммуноферментный анализ
 ЛЖ – левый желудочек
 ММ – масса миокарда
 НУП – натрийуретический пептид
 РАГ – резистентная артериальная гипертония
 рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

САД – систолическое артериальное давление
 СД – сахарный диабет
 СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
 СИ – суточный индекс
 СМА – средние мозговые артерии
 УЗ – ультразвуковой
 ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
 ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация
 ЭНЗВД – эндотелийнезависимая вазодилатация
 ЭхоКГ – эхокардиография
 HbA_{1c} – гликозилированный гемоглобин
 β-АБ – β-адреноблокаторы

Ранее термин рефрактерной артериальной гипертонии (АГ) использовали как синоним резистентной АГ (РАГ), однако в последнее время рефрактерная АГ выделена в качестве экстремального клинического фенотипа неконтролируемой АГ, характеризующегося невозможностью достижения контроля артериального давления (АД) приемом 5 и более классов антигипертензивных препаратов, включая длительно действующие тиазидные диуретики и антагонисты минералокортикоидных рецепторов [1]. В соответствии с этим определением гипертония, при которой контроль АД не достигается приемом от 3 до 4 антигипертензивных препаратов, включая длительно действующие тиазидные диуретики, относится к неконтролируемой РАГ. Изучение различий рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ в настоящее время представляет собой область растущих научных интересов [1–9]. Предполагают, что рефрактерная АГ и неконтролируемая РАГ различаются по этиопатогенезу. Так, неконтролируемая РАГ в значительной степени обусловлена избыточной задержкой жидкости, и для нее свойственен объемзависимый механизм развития [1–3], тогда как в генезе рефрактерной АГ объемзависимый компонент может быть менее выражен, и она, что наиболее вероятно, имеет нейрогенную этиологию [4]. Это подтверждает тот факт, что, по данным ряда работ, уровень альдостерона у пациентов с неконтролируемой РАГ и рефрактерной АГ сопоставим [5–7], несмотря на более частое применение спиронолактона при рефрактерной АГ.

Согласно современным данным, рефрактерная АГ отличается от неконтролируемой РАГ более неблагоприятным профилем кардиоваскулярного риска, большей частотой по-

ражения органов-мишеней, застойной сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца (ИБС) и ишемии миокарда, эффекта «белого халата», ожирения, преобладанием лиц афроамериканской расы, женского пола, выраженностью адипокинового дисбаланса и более высокой степенью симпатической гиперактивации [1–11]. Однако в большинстве исследований рефрактерную АГ сравнивали с контролируемой РАГ [4, 5, 7] либо с группой больных, объединявшей контролируемую и неконтролируемую РАГ [6]. Среди исследований, сопоставлявших рефрактерную АГ с неконтролируемой РАГ, следует отметить регистр REGARDS, включавший данные 48 штатов США [8] вместе с Колумбией, американское исследование NHANES [10] и румынское исследование [11]. В испанском регистре [9] также сравнивали рефрактерную АГ и неконтролируемую РАГ, однако в этом исследовании прием антагонистов минералокортикоидных рецепторов не являлся обязательным критерием для рефрактерной АГ. В связи с тем что популяция больных в исследованиях REGARDS и NHANES представлена преимущественно лицами афроамериканской расы, сведений о различиях клинического фенотипа и коморбидности между рефрактерной и неконтролируемой РАГ у лиц белой расы крайне мало.

Поскольку нарушения углеводного обмена ассоциируются с повышением симпатической активности [12, 13], сахарный диабет (СД) 2-го типа (СД 2) относится к факторам риска РАГ. Что касается связи СД с рефрактерной АГ, то, по данным одних исследований, СД повышает риск развития рефрактерной АГ [8–10], тогда как в других работах этот факт не нашел своего подтверждения [5–7]. Вместе с тем выраженность метаболических нарушений при СД может иметь существенное значение в развитии рефрактерной АГ вследствие более мощной нейрогенной активации, однако особенности метаболического профиля, а также клинического фенотипа у данной категории больных остаются недостаточно изученными.

Кроме того, одним из патофизиологических механизмов АГ является нарушение эндотелиального гомеостаза как одного из ключевых регуляторов тонуса сосудистой стенки и уровня АД [14, 15]. Для РАГ характерно более выраженное нарушение эндотелиальной функции по сравнению с пациентами с контролируемой АГ [16], в том числе при сочетании РАГ с СД [17], что может быть обусловлено негативным влиянием симпатической активации на сосудистый эндотелий [18, 19]. Несмотря на это, вопросы, касающиеся

Сведения об авторах:

Мордовин Виктор Федорович – д.м.н., проф., рук. отд-ния артериальных гипертоний. ORCID: 0000-0002-2238-4573

Пекарский Станислав Евгеньевич – д.м.н., вед. науч. сотр. отд-ния хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции. ORCID: 0000-0002-4008-4021

Рипп Татьяна Михайловна – д.м.н., вед. науч. сотр. отд-ния артериальных гипертоний. ORCID: 0000-0001-5898-0361

Манукян Мушег Айкович – аспирант отд-ния артериальных гипертоний. ORCID: 0000-0003-3577-1895

Личикаки Валерия Анатольевна – к.м.н., науч. сотр. отд-ния артериальных гипертоний. ORCID: 0000-0003-4066-869X

Зюбанова Ирина Владимировна – к.м.н., мл. науч. сотр. отд-ния артериальных гипертоний. ORCID: 0000-0001-6995-9875

Ситкова Екатерина Сергеевна – к.м.н., врач отд-ния хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции. ORCID: 0000-0002-0988-3642

Гусакова Анна Михайловна – к.м.н., науч. сотр. отд-ния функциональной и лабораторной диагностики. ORCID: 0000-0002-3147-3025

Рябова Тамара Ростиславовна – к.м.н., ст. науч. сотр. отд-ния функциональной и лабораторной диагностики. ORCID: 0000-0001-8573-5695

Контактная информация:

Фальковская Алла Юрьевна – к.м.н., ст. науч. сотр. отд-ния артериальных гипертоний. Тел.: +7(382)255-81-22; e-mail: alla@cardio-tomsk.ru; ORCID: 0000-0002-5638-3034

степени вовлеченности дисфункции сосудистого эндотелия в патофизиологию наиболее тяжелых форм РАГ, к которой относится рефрактерная АГ, до настоящего времени остаются открытыми.

В основу нашего исследования положена гипотеза о том, что, поскольку рефрактерная АГ имеет преимущественно нейрогенную этиологию, больные рефрактерной АГ в сочетании с СД могут иметь более выраженные нарушения метаболического статуса и эндотелиальной функции, чем пациенты с неконтролируемой РАГ.

Цель исследования – оценить частоту рефрактерной АГ у лиц с РАГ с СД и без, а также сравнить клинический фенотип, метаболический профиль и состояние эндотелиальной функции у больных СД в сочетании с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ.

Материалы и методы

В простое сравнительное одномоментное поперечное исследование включены 74 пациента с РАГ, ассоциированной с СД 2, и 119 больных РАГ без СД, госпитализированных в отделение АГ НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский НИМЦ» в период с 2010 по 2018 г. (блок-схема исследования представлена на **рис. 1**). Диагноз РАГ подтверждали согласно рекомендациям [20] на основании сохранения повышенного АД ($>140/90$ мм рт. ст.) в течение 6 мес наблюдения и исключения псевдорезистентности, использования неоптимальных доз антигипертензивных препаратов и наличия АГ «белого халата». Критериями исключения служили вторичные формы АГ, низкая приверженность лечению; расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м², уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) $>10\%$, беременность, перенесенные менее 1 года назад острые сосудистые осложнения; нестабильная стенокардия; хроническая сердечная недостаточность выше II функционального класса (NYHA); выраженный периферический атеросклероз; СД 1-го типа; тяжелые сопутствующие заболевания; прием препаратов, повышающих уровень АД.

Офисное АД (систолическое/диастолическое – САД/ДАД) измеряли по стандартной методике, амбулаторное мониторирование АД проводили с помощью компьютерных систем: АВРМ-04 (Meditech, Венгрия); ВрLab (ООО «Петр Телегин», Россия). Суточный индекс (СИ) рассчитывали как отношение разности дневных и ночных значений АД к дневному АД и выражали в процентах [20]. На основании значений СИ больных делили на «дипперов» ($СИ >10-20\%$), «нон-дипперов» ($СИ >0-10\%$), «обратных дипперов» ($СИ \leq 0\%$, так называемая «ночная гипертензия») и «экстремальных дипперов» ($СИ >20\%$). Критерием эффекта «белого халата» считали различие между офисным и среднесуточным САД/ДАД $>20/10$ мм рт. ст.

Всем больным проводили общее клиническое обследование, измерение окружности талии, расчет индекса массы тела (ИМТ) с оценкой общего и абдоминального ожирения согласно рекомендациям [21]. Приверженность лечению, количество и регулярность принимаемых препаратов оценивали по данным опроса, результаты которого учитывали при анализе количества и классов антигипертензивных препаратов.

Содержание глюкозы крови в крови определяли ферментным (глюкозооксидазным) методом стандартными наборами (BIOCON, Германия). Уровень HbA_{1c} измеряли ионообменным способом (наборы BIOCON, Германия). У всех больных, за исключением получающих инсулинотерапию, исследовали

уровень сывороточного инсулина (методом иммуноферментного анализа – ИФА наборами фирмы «Монобайд Инк», США). На основании базальных значений гликемии вычисляли индекс инсулинорезистентности HOMA-IR по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) \times инсулин натощак (мкЕд/мл)/22,5. В ходе ИФА определяли уровень активного ренина плазмы (наборы IBL International, Германия); уровень альдостерона плазмы (наборы DBC, Канада); уровни лептина, резистина, адипонектина (наборы Mediagnost, Германия); мозгового натрийуретического пептида – НУП (BNP фрагмент EIA, наборы Biomerica, Германия). В суточной моче проводили количественную оценку содержания альбумина (иммунотурбодиметрическим методом на полуавтоматическом биохимическом анализаторе FP-900 стандартными наборами фирмы RANDOX, Англия, и ORGenTec Diagnostika), ионов калия и натрия (на автоматическом биохимическом анализаторе Kopelab), метанефринов и норметанефринов (наборы IBL International, ИФА). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ. Состояние липидного метаболизма определяли по уровню общего холестерина, триглицеридов, холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП) методом ИФА.

Наличие и выраженность атеросклероза в периферических артериях (экстракраниальных, бедренных) оценивали по данным ультразвукового (УЗ) исследования по стандартным методам линейным датчиком 5–12 МГц. Периферическую вазореактивность изучали по пробе с реактивной гиперемией на плечевой артерии, предложенной D. Celermajer и соавт. [22], и нитроглицериновой пробе в соответствии с современными рекомендациями [23] с использованием широкополосных датчиков (1,7–3,4 или 2–4 МГц). Дополнительно рассчитывали чувствительность эндотелия к напряжению сдвига [24]. Для оценки цереброваскулярной реактивности использовали тесты с гиповентиляцией (произвольная задержка дыхания в течение минимум 30 с) и спонтанной гипервентиляцией в течение 30 с по данным транскраниальной доплерографии средних мозговых артерий (СМА) с использованием темпорального датчика 2,5–4 МГц по стандартной методике [25]. Коэффициент реактивности на гиперкапническую нагрузку [K(+)] в тесте с гиповентиляцией, отражающий резерв вазодилатации, и коэффициент реактивности на гипокапнию [K(-)] в тесте с гипервентиляцией как показатель резерва вазоконстрикции рассчитывали по отношению изменения средней скорости кровотока в ответ на провоцирующий стимул к исходному значению, выраженному в процентах. Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли по стандартной методике [26] с использованием широкополосных датчиков (1,7–3,4 или 2–4 МГц). Критериями гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) считали индекс массы миокарда (ИММ) левого желудочка (ЛЖ) >115 г/м² для мужчин и >95 г/м² – для женщин. При индексации массы миокарда (ММ) ЛЖ на рост, возведенный в степень 2,7, ГЛЖ диагностировали при ИММ ЛЖ 47 г/м^{2,7} у женщин и 50 г/м^{2,7} у мужчин. Все УЗ-исследования проводили на УЗ-диагностических системах экспертного класса.

По результатам обследования пациенты разделены на 2 группы: с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ согласно рекомендациям [1]. Критерием рефрактерной АГ считали отсутствие контроля АД, несмотря на лечение ≥ 5 классами антигипертензивных препаратов, включая длительно действующие тиазидные диуретики и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, документированное на 3 визитах в гипертензивной клинике в течение минимум шестимесячного периода наблюдения. К неконтролируемой РАГ относили отсутствие контроля АД на фоне приема от

Таблица 1. Клиническая характеристика больных РАГ с наличием и отсутствием СД 2 ($M \pm SD$)

Показатель	РАГ с СД ($n=74$)	РАГ без СД ($n=119$)	p
Возраст, лет	59,1±8,6	52,3±9,5	0,0000
Женский пол, n (%)	46 (62)	60 (51)	0,09
ИМТ, кг/м ²	34,8±6,1	33,0±5,3	0,03
Ожирение, степень, n (%)	60 (81)	89 (75)	0,31
1-я	28 (39)	54 (45)	0,09
2-я	14 (19)	21 (18)	0,97
3-я	18 (24)	14 (12)	0,04
Окружность талии, см			
Мужчины	107,1±9,4	107,1±18,3	1
Женщины	104,6±19,1	106,9±14,5	0,68
Висцеральное ожирение, n (%)	59 (80)	91 (76)	0,57
Продолжительность АГ, годы	22,7±10,8	19,2±10,8	0,20
ХБП (рСКФ<60 мл/мин/1,73 м ²), n (%)	16 (22)	16 (14)	0,14
Офисное АД, мм рт. ст.	168,5±18,1/90,4±14,9	170,7±20,3/101,9±14,4	0,43/0,0000
Офисная ЧСС, уд/мин	70,2±10,1	71,3±9,9	0,66
Среднесуточное АД, мм рт. ст.	154,5±16,2/81,1±12,3	159,6±17,3/94,6±14,0	0,06/0,0000
Количество антигипертензивных препаратов	4,4±0,9	4,3±1,2	0,23

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек. Здесь и далее в табл. 2–5: p – уровень значимости; в табл. 2, 4, 5: t -критерий Стьюдента; в табл. 2–4: χ^2 .

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с СД 2 с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ ($M \pm SD$, Me [25–75%])

Показатель	Рефрактерная АГ ($n=22$)	Неконтролируемая РАГ ($n=52$)	p
Возраст, лет	61,3±7,4	60,1±8,5	0,43
Женский пол, n (%)	12 (55)	34 (65)	0,43
ИМТ, кг/м ²	34,7±6,7	34,4±5,9	0,41
Продолжительность АГ, годы	22,8±10,5	20,1±9,4	0,39
Продолжительность СД, годы	7,6±5,2	8,5±5,4	0,63
ХБП (рСКФ<60 мл/мин/м ²), n (%)	5 (20)	11 (22)	0,84
Альбуминурия А1 (30–300 мг/сут), n (%)	7 (33)	26 (43)	0,51
Периферический атеросклероз, n (%)	22 (100)	44 (83)	0,09
ММ ЛЖ, г/м ²	269,2±81,1	269,9±30,5	0,99
ММ ЛЖ, г/рост(м) ^{2,7}	93,9±23,9	96,6±18,5	0,64
ГЛЖ (индексация на площадь поверхности тела), n (%)	22 (100)	44 (90)	0,32
ГЛЖ (индексация на рост (м) ^{2,7}), n (%)	22 (100)	52 (100)	–
Инсульт/ТИА в анамнезе, n (%)	4 (18)	11 (21)	0,77
ИБС, n (%)	14 (64)	27 (52)	0,47
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	2 (9)	5 (10)	0,65
Количество антигипертензивных препаратов	5,3±0,4	4,0±0,8	<0,0001

Примечание. ТИА – транзиторная ишемическая атака. Здесь и далее в табл. 3, 4: точный критерий Фишера.

3 до 4 антигипертензивных препаратов, включая длительно действующие тиазидные диуретики.

Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский НИМЦ» (протокол одобрения №60 от 02.03.2010), утверждено решением Ученого Совета и проведено согласно Хельсинкской декларации. До включения в исследования все участники подписали информированное согласие.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета программ Statistica version 10.0 for Windows.

Согласие с нормальным законом распределения признаков проверяли по критериям Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Непрерывные переменные при нормальном распределении представлены в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (SD): $M \pm SD$, при отсутствии нормального распределения – в виде медианы и 25–75% квартилей: Me [25; 75%], категориальные переменные выражены количественно и в процентном отношении. Для выявления различий между группами при нормальном распределении использовали непарный t -критерий Стьюдента для незави-

Таблица 3. Антигипертензивная и сахароснижающая терапия у пациентов с СД 2 с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ

Показатель	Рефрактерная АГ (n=22), абс (%)	Неконтролируемая РАГ (n=52), абс (%)	P
Инсулинотерапия	4 (27)	13 (25)	0,55
β-АБ	22 (100)	39 (76)	0,04
Блокаторы РАС	21 (96)	49 (94)	0,49
Диуретики	22 (100)	52 (100)	–
АК	21 (96)	39 (75)	0,04
Верошпирон	22 (100)	8 (15)	0,00001
Другие	13 (59)	15 (29)	0,01
Агонисты I ₁ -имидазолиновых рецепторов	8 (36)	11 (21)	0,17
α-АБ	6 (27)	4 (8)	0,06
Наиболее часто используемые комбинации антигипертензивных препаратов			
β-АБ + блокатор РАС + Д + АК + Верошпирон + другие	11 (50)	–	–
β-АБ + блокатор РАС + Д + АК + Верошпирон	9 (41)	–	–
β-АБ + блокатор РАС + Д + АК	–	25 (48)	–
β-АБ + блокатор РАС + Д	–	8 (15)	–

Примечание. Блокаторы РАС – блокаторы ренин-ангиотензиновой системы: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сартаны; Д – диуретик.

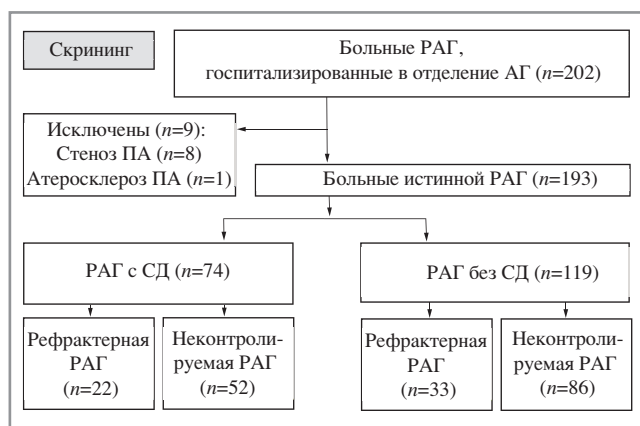


Рис. 1. Блок-схема исследования.

Примечание. ПА – почечные артерии.

симых выборок, а при отсутствии нормального распределения – критерий Манна–Уитни. Критическим уровнем значимости *p* для всех используемых процедур статистического анализа считали 0,05.

Результаты

Среди больных истинной РАГ рефрактерная АГ имела место у 22 (29,7%) больных СД и у 33 (28%) пациентов без СД (см. рис. 1). Частота рефрактерной АГ у лиц с СД и без такового сопоставима (*p*=0,76), несмотря на различия в возрасте, уровне АД и частоте ожирения 3-й степени (табл. 1). Дальнейший сравнительный анализ проведен в группе больных РАГ, ассоциированной с СД 2. В табл. 2 представлена клиническая характеристика больных СД с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ, из которой следует, что различий по половозрастному составу, ИМТ, продолжительности АГ и СД, а также частоте инсулинотерапии между 2 группами больных не выявили. Частота поражения органов-мишеней в виде периферического атеросклероза, ГЛЖ, почечной дисфункции, альбуминурии, превышающей ста-

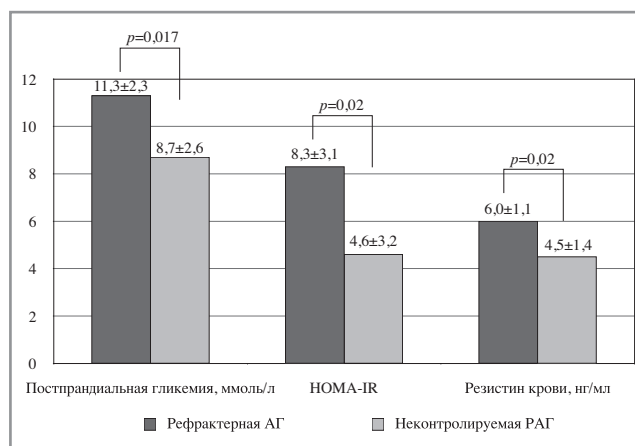


Рис. 2. Метаболические показатели у больных СД с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ.

Примечание. НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности. Здесь и далее на рис. 3, 4: *p* – уровень значимости; *t*-критерий Стьюдента.

дию А1, ИБС, предшествующих инсультов и инфарктов миокарда также не имела значимых отличий.

При сравнении антигипертензивной терапии у больных СД (табл. 3) установили, что больные рефрактерной АГ чаще использовали Верошпирон, β-адреноблокаторы – β-АБ ($\chi^2=4,2$), антагонисты кальция – АК ($\chi^2=4,2$), а также другие препараты, к которым относили α-адреноблокаторы (α-АБ) и агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов ($\chi^2=6,0$). Кроме того, количество препаратов, принимаемых больными рефрактерной АГ в вечернее время, значительно больше, чем при неконтролируемой РАГ.

Межгрупповые различия показателей АД, частоты сердечных сокращений – ЧСС (как офисных, так и среднесуточных), частоты эффекта «белого халата», параметров ЭхоКГ (табл. 4), а также основных лабораторных данных (табл. 5) не достигли статистической значимости. Вместе с тем у больных рефрактерной АГ документированы значимо более

Таблица 4. Показатели АД и ЭхоКГ у пациентов с СД 2 с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ (M±SD)

Показатель	Рефрактерная АГ (n=22)	Неконтролируемая РАГ (n=52)	p
Офисное САД, мм рт. ст.	170,5±21	167,7±16,9	0,56
Офисное ДАД, мм рт. ст.	90±18,8	89,5±12,9	0,90
Офисная ЧСС, уд/мин	70,2±9,9	70,1±10,2	0,99
САД-24 ч, мм рт. ст.	159,8±16,6	153,4±14,1	0,10
ДАД-24 ч, мм рт. ст.	79,8±12,4	80,8±11,7	0,73
ЧСС-24 ч, уд/мин	64,8±11,8	65,5±9,9	0,80
САД день, мм рт. ст.	163,4±18,5	156,6±14,8	0,10
ДАД день, мм рт. ст.	83,8±14,6	84,5±12,4	0,84
ЧСС день, уд/мин	65,9±10,6	67,6±10,7	0,52
САД ночь, мм рт. ст.	152±16,2	147,6±16,5	0,29
ДАД ночь, мм рт. ст.	73,3±13,8	73,9±11,7	0,84
ЧСС ночь, уд/мин	59,1±9,4	61,6±9,3	0,31
Вариабельность ЧСС-24 ч	7,7±8,2	5,7±8	0,34
Вариабельность ЧСС, день	84,4±19,9	77,3±20	0,18
Вариабельность ЧСС, ночь	4,6±2,6	4,4±2,2	0,74
Количество препаратов на ночь	2,0±0,2	1,1±0,3	0,000
СИ САД, %	7,7±8,2	5,7±8	0,34
СИ ДАД, %	13,7±10,6	11,2±8,9	0,31
«Дипперы», n (%)	10 (45)	11 (21)	0,01
«Нон-дипперы», n (%)	7 (32)	29 (56)	0,06
«Обратные дипперы», n (%)	5 (23)	11(21)	0,88
«Экстремальные дипперы», n (%)	0 (0)	2 (4)	–
Частота эффекта «белого халата», n (%)	6 (27)	21 (40)	0,27
ЭхоКГ-параметры			
Левое предсердие, мм	44,7±4	43,1±4,3	0,16
Конечный диастолический размер ЛЖ, мм	48,8±3,7	47,9±5	0,42
Конечный систолический размер ЛЖ, мм	31,4±3,5	30,4±4,3	0,34
Фракция выброса ЛЖ, %	66,1±5,4	67±5,7	0,53
Межжелудочковая перегородка, мм	13,5±2,2	13,9±2,4	0,55
Задняя стенка ЛЖ, мм	12,5±2,2	12,8±2	0,56
ИММ ЛЖ, г/м ²	259,9±61,8	256,8±76,1	0,87
ИММ ЛЖ, г/рост(м) ^{2,7}	93,9±23,9	96,1±18,2	0,70
Конечный диастолический объем, мл	106,1±28,9	110,3±22	0,58
Конечный систолический объем, мл	36,2±13,5	38,5±10,6	0,52
Ударный объем, мл	70±17,4	71,8±12,6	0,68
Минутный объем крови, мл/мин	4,4±0,9	4,3±1	0,82
Сердечный индекс, мл/м ²	2,2±0,4	2,2±0,4	0,86

Примечание. САД/ДАД/ЧСС-24 ч – среднесуточные САД, ДАД, ЧСС.

высокие уровни постпрандиальной гликемии, индекса инсулинорезистентности НОМА-IR и резистина крови (рис. 2). Сравнение суточных профилей АД (см. табл. 4) показало, что в группе рефрактерной АГ достаточная степень ночного снижения АД имела место почти в 2 раза чаще, чем среди пациентов с неконтролируемой РАГ ($\chi^2=6,4$).

По результатам функциональных сосудистых проб у больных рефрактерной АГ отмечены более низкие значения эндотелийзависимой вазодилатации – ЭЗВД (рис. 3), обусловленные снижением чувствительности эндотелия к напряжению сдвига (0,04±0,05 и 0,1±0,08, $p=0,04$) при сопоставимых показателях эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНЗВД). Кроме того, установлены межгрупповые отличия состояния церебральной вазореактивности (рис. 4). Так, па-

циенты с рефрактерной АГ отличались от больных неконтролируемой РАГ большей степенью вазоконстрикции СМА в ответ на гипервентиляцию [К(-)] и сниженной реакцией на гиповентиляцию [К(+)].

Обсуждение

В нашем исследовании частота рефрактерной АГ среди больных истинной РАГ в сочетании с СД, госпитализированных в специализированную клинику и прошедших комплексное клинично-инструментальное и лабораторное обследование, составила 29,7%. Это согласуется с результатами R. Modolo и соавт. [6], по которым распространенность рефрактерной АГ соответствовала 31%. Кроме того, наши дан-

Таблица 5. Лабораторные показатели пациентов с СД 2 с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ ($M \pm SD$, Ме [25; 75%])

Показатель	Рефрактерная АГ (n=22)	Неконтролируемая РАГ (n=52)	p
HbA _{1c} , %	7,1±1,2	6,8±1,5	0,52
pСКФ, мл/мин/1,73 м ²	75,3±23,7	73,9±19,8	0,83
Альдостерон сыворотки, пмоль/мл	212,6±43,9	224,1±55,5	0,73
Активный ренин плазмы, пг/мл	42,9 [10,2–69,6]	53,1 [16,9–66,4]	0,70
Мозговой НУП, ммоль/л	0,43 [0,21; 125,36]	0,93 [0,29; 125,66]	0,78
Лептин, нг/мл	41,3±23,7	37,5±24	0,65
Адипонектин, мг/мл	5,6±2	6±3,8	0,74
Суточная альбуминурия, мг/24 ч	17,4 [12,0; 21,8]	11,4 [7,3; 33,5]	0,9
Объем суточной мочи, мл/24 ч	1572,7±393,3	1601,1±554,5	0,87
Суточная экскреция натрия, ммоль/л	145,0±76,6	113,9±59,1	0,14
Суточная экскреция калия, ммоль/л	34,4±17,0	36,4/21,7	0,7
Суточная экскреция норэпинефрина, мг/сут	238,9±136,7	238,9±109,4	0,67
Суточная экскреция норэпинефрина, мг/сут	107,8±58,6	145,1±98,5	0,25
Общий холестерин, ммоль/л	5,2±1,1	5±1,3	0,76
Триглицериды, ммоль/л	2,3±1	2±1,2	0,47
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,7±1,2	3±1,3	0,73
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0±0,2	1,1±0,2	0,22

Примечание. Критерий Манна–Уитни.

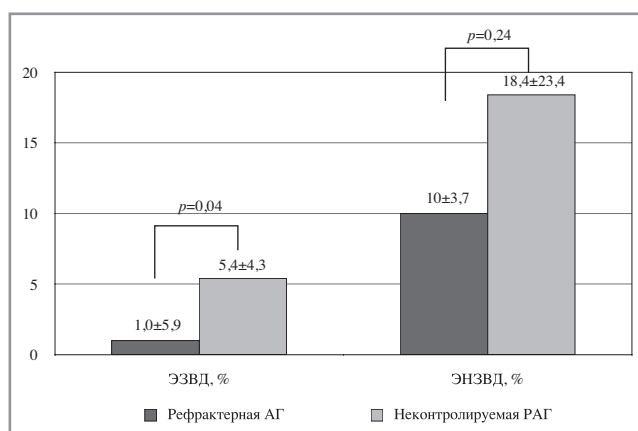


Рис. 3. Показатели пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии у больных СД с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ.

ные свидетельствуют об одинаковой частоте рефрактерной АГ у лиц с СД и без, что подтверждается сообщениями R. Modolo и соавт. [6] и M. Acelajado и соавт. [7].

В отличие от большинства исследований [5, 7–11] мы не выявили различий клинического фенотипа и частоты поражения органов-мишеней между больными СД с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ. Это могло быть обусловлено одинаковой степенью гемодинамической нагрузки на органы-мишени вследствие сопоставимого уровня АД и продолжительности АГ. Аналогичные результаты в отношении коморбидности получены в ретроспективном исследовании бразильских ученых [6], за исключением документированных ими более высоких показателей ИММ ЛЖ.

В нашем исследовании основные параметры АД в обеих группах по данным офисных измерений и суточного мониторинга не имели значимых отличий. Однако сопоставимый уровень АД достигался ценой большей медикаментозной нагрузки при рефрактерной АГ, чем при неконтролируемой РАГ. Согласно другим исследованиям,

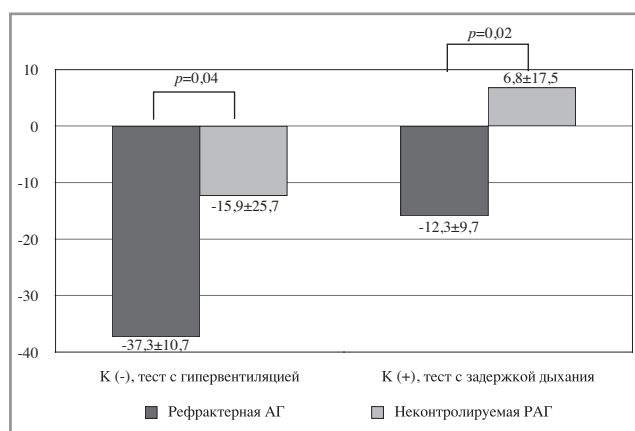


Рис. 4. Показатели цереброваскулярной реактивности у больных СД с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ.

Примечание. К(+) – коэффициент реактивности СМА на гиперкапнию в тесте с задержкой дыхания, К(-) – коэффициент реактивности СМА на гипокапнию в тесте гипервентиляцией.

рефрактерная АГ ассоциировалась с более высокими значениями ЧСС, являющейся маркером симпатической гиперактивации [6, 7], и ее более низкой вариабельностью, чем у пациентов с РАГ [5, 11]. Вместе с тем в популяционном исследовании REGARDS [8] различий по ЧСС между больными рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ, как и в нашем исследовании, не выявили, что могло быть следствием более частого приема β-АБ при рефрактерной АГ. Несмотря на то, что у больных рефрактерной АГ имела место более активная терапия диуретиками, объемы суточного диуреза в обеих группах сопоставимы. Это позволяет предполагать, что снижение эффективности лечения при рефрактерной АГ в определенной степени могло быть обусловлено резистентностью к диуретикам, одним из механизмов которой может служить гиперактивация региональной симпатической системы в почках, включающая механизмы удержания

жидкости и противодействующая эффектам диуретиков. При этом следует отметить низкую вероятность того, что увеличение количества диуретиков могло стать причиной повышения симпатической активности, так как, в отличие от тиазидоподобных диуретиков, Верошпирон не повышает тонус симпатической нервной системы [27].

Частота эффекта «белого халата» у обследованных нами больных рефрактерной АГ составила 27%, что соответствует результатам испанских исследователей [9], по которым подобный эффект присутствовал у 26,7% пациентов. Однако в целом данные ученых по этому вопросу весьма противоречивы. Так, в исследовании бразильских коллег [6] частота эффекта «белого халата» достигала 67%, а в исследовании М. Siddiqui и соавт. [28] – всего лишь 6,5%. В нашей работе частота эффекта «белого халата» в обеих группах оказалась сопоставимой, тогда как, согласно R. Modolo и соавт. [6], его частота у больных рефрактерной АГ почти в 2 раза выше (67 и 39%, $p=0,01$), а по данным испанского регистра амбулаторного мониторинга АД, напротив, – реже, чем при неконтролируемой РАГ (26,7 и 37,1%, $p<0,001$ соответственно) [9].

Изучение циркадных профилей АД показало, что нормальный суточный ритм имел место почти у 1/2 (45%) больных рефрактерной АГ и лишь у 21% лиц с неконтролируемой РАГ, что могло быть обусловлено более интенсивной антигипертензивной терапией в вечернее время. В работе Р. Armario и соавт. [9] частота «дипперов» при рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ сопоставима (23 и 32%), так же, как по данным R. Modolo и соавт. (31 и 50% соответственно, $p=0,08$) [6], а по сообщениям румынских коллег – значимо ниже, чем при неконтролируемой РАГ [11]. Имеющиеся расхождения сообщений других ученых с нашими результатами, касающиеся клинического статуса и параметров АД, могут быть обусловлены различиями в популяции пациентов, включавшей больных контролируемой РАГ, меньшей доли больных СД (от 40 до 60%), но прежде всего – присутствием во всех этих исследованиях, кроме румынского и испанского, лиц афроамериканской расы, доля которых составляла от 50 до 80%. При этом известно, что патогенетические механизмы АГ имеют существенные расовые различия [29]. В связи с этим описанные сравнения представляются не совсем корректными, однако нам не удалось найти работ, сравнивших параметры АД и клиническую характеристику больных СД с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ у лиц белой расы, в том числе среди отечественных публикаций.

Отсутствие межгрупповых различий по ЭхоКГ-показателям и уровню мозгового НУП крови соответствует данным других коллег [4, 6] и может отражать сопоставимый волемический статус у больных рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ.

Представляются важными полученные нами данные о различии больных СД с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ по уровню постпрандиальной гликемии, индекса инсулинорезистентности и резистина. Это подтверждает нашу гипотезу о том, что у больных СД выраженность метаболических нарушений может играть важную патогенетическую роль в развитии рефрактерной АГ как значимый стимул симпатической гиперактивации [12, 13]. Отдельно следует отметить участие резистина в механизмах повышения АД. К его эффектам относятся стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток и вазоконстрикции, провоспалительная активность вследствие способности повышать секрецию молекул адгезии, фактор некроза опухоли α и ряда интерлейкинов, а также усиление инсулинорезистентности [30].

Уровень суточной экскреции метанефринов/норметанефринов в нашем исследовании сопоставим в обеих группах. Вместе с тем в работе Т. Dudenbostel и соавт. [5] уровень норметанефрина у больных рефрактерной АГ значимо выше, чем при РАГ, что могло быть связано с особенностями популяции: более молодой возраст больных ($48,0\pm 13,3$), преобладание женщин (80%), присутствие лиц афроамериканской расы (60%) и контролируемое течение РАГ.

Кроме того, нами продемонстрирована вовлеченность эндотелиальной дисфункции в патофизиологию рефрактерной АГ. В частности, согласно нашим данным, больные рефрактерной АГ отличались от группы с неконтролируемой РАГ более низким вазодилатационным потенциалом и большей склонностью к вазоконстрикции. Эти результаты могут косвенно свидетельствовать об истощении дилатирующей способности эндотелия и смещении эндотелиального гомеостаза в сторону преобладания вазоконстрикторных эффектов как следствия большей степени симпатической гиперактивации [19]. Несмотря на то, что в нашем исследовании мы не измеряли уровень симпатической активности, в более ранних работах продемонстрированы ингибирующие эффекты симпатической активации в отношении ЭЗВД [18]. Другой причиной более выраженных нарушений эндотелиальной функции при сопоставимом уровне АД могла быть большая степень метаболических расстройств у больных рефрактерной АГ. Это подтверждают результаты В. Mogeno и соавт. [17], согласно которым уровень HbA_{1c} служил независимым предиктором снижения ЭЗВД у больных РАГ в сочетании с СД, а также L. Petrica и соавт. [31], констатировавшими обратную взаимосвязь церебральной вазореактивности с конечными продуктами гликозилирования. Дополнительно следует отметить, что резистин также способен нарушать функциональное состояние сосудистого эндотелия [30, 31, 33]. Мы не имели возможности установить, какова роль нарушений эндотелиальной дисфункции при рефрактерной АГ, являются ли они ее этиологическими факторами или служат маркерами симпатической гиперактивации и следствием более тяжелого течения АГ, однако эти вопросы могут стать предметом будущих исследований. Кроме того, поскольку рефрактерная АГ предположительно имеет нейрогенную этиологию, а проведение симпатической ренальной денервации рассматривается в качестве эффективного способа снижения симпатической активности и лечения РАГ [34–40], дальнейшие исследования помогут установить, имеют ли больные рефрактерной АГ преимущества от ренальной денервации по сравнению с пациентами с неконтролируемой РАГ.

Наше исследование ограничено небольшим числом больных и оценкой приверженности лечению по данным опроса, что не позволяет в реальности оценивать количество и регулярность приема препаратов [41].

Заключение

Наши результаты свидетельствуют о том, что частота рефрактерной АГ у больных с наличием и отсутствием СД не имеет значимых отличий. Больные СД с рефрактерной АГ характеризуются более неблагоприятным метаболическим профилем и большей степенью нарушения эндотелиальной функции, чем пациенты с неконтролируемой РАГ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Гос. задание НИИК Томского НИМЦ, гос. регистрация: АААА-А15-115123110026-3 от 31.12.2015.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dudenbostel T, Siddiqui M, Gharpure N, Calhoun DA. Refractory versus resistant hypertension: Novel distinctive phenotypes. *J Nat Sci*. 2017;3(9):e430.
- Аксенова А.В., Есаулова Т.Е., Сивакова О.А., Чазова И.Е. Резистентная и рефрактерная артериальные гипертонии: сходства и различия, новые подходы к диагностике и лечению. *Системные гипертензии*. 2018;15(3):11-3 [Aksenova AV, Esaulova TE, Sivakova OA, Chazova IE. Resistant and refractory arterial hypertension: similarities and differences, new approaches to diagnosis and treatment. *Systemic Hypertension*. 2018;15(3):11-3 (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075-082X_2018.3.11-13
- Кузьмин О.Б., Бучнева Н.В., Жежа В.В., Сердюк С.В. Неконтролируемая артериальная гипертензия: почка, нейрогормональный дисбаланс и подходы к антигипертензивной лекарственной терапии. *Кардиология*. 2019;59(12):64-71 [Kuzmin OB, Buchneva NN, Zhezha VV, Serdyuk SV. Uncontrolled arterial hypertension: kidney, neurohormonal imbalance, and approaches to antihypertensive drug therapy. *Kardiologiya*. 2019;59(12):64-71 (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2019.12.n547
- Velasco A, Siddiqui M, Kreps E, et al. Refractory hypertension is not attributable to intravascular fluid retention as determined by intracardiac volumes. *Hypertension*. 2018;72(2):343-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10965
- Dudenbostel T, Acelajado MC, Pisoni R, et al. Refractory hypertension: evidence of heightened sympathetic activity as a cause of antihypertensive treatment failure. *Hypertension*. 2015;66(1):126-33. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05449
- Modolo R, Faria AP, Sabbatini AR, et al. Refractory and resistant hypertension: characteristics and differences observed in a specialized clinic. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(5):397-402. doi: 10.1016/j.jash.2015.03.005
- Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens*. 2012;14:7-12. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00556.x
- Calhoun DA, Booth JN 3rd, Oparil S, et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension*. 2014;63:451-8. doi: 10.1016/j.jash.2015.03.005
- Armario P, Calhoun DA, Oliveras A, et al. Prevalence and clinical characteristics of refractory hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):e007365. doi: 10.1161/JAHA.117.007365
- Buhnerkempe MG, Botchway A, Prakash V, et al. Prevalence of refractory hypertension in the United States from 1999 to 2014. *J Hypertens*. 2019;37(9):1797-804. doi: 10.1097/HJH.0000000000002103
- Mako K, Ureche C, Jeremias Z. Comparative evaluation of resistant and refractory hypertension clinical and ABPM data. *J Hypertens*. 2018;36:e53. doi: 10.1097/01.hjh.0000539109.65785.d3
- Huggert RJ, Scott EM, Gilbey SG, et al. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation*. 2003;108:3097-101. doi: 10.1161/01.CIR.0000103123.66264.FE
- Landsberg L. Insulin resistance, energy balance and sympathetic nervous system activity. *Clin Exp Hypertens A*. 1990;12(5):817-30. doi: 10.3109/10641969009073502
- Mordi I, Mordi N, Delles C, Tzemos N. Endothelial dysfunction in human essential hypertension. *J Hypertens*. 2016;34(8):1464-72. doi: 10.1097/HJH.0000000000000965
- Власов Т.Д., Нестерович И.И., Шиманьски Д.А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2019;18(2):19-27 [Vlasov TD, Nesterovich II, Shimanski DA. Endothelial dysfunction: from the particular to the general. Return to the «Old Paradigm»? *Regional blood circulation and microcirculation*. 2019;18(2):19-27 (In Russ.)]. doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27
- Подзолков В.И., Сафронова Т.А., Наткина Д.У. Эндотелиальная дисфункция у больных с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2019;91(9):108-14 [Podzolkov VI, Safronova TA, Natkina DU. Endothelial dysfunction in patients with controlled and uncontrolled arterial hypertension. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(9):108-14 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403666.2019.09.000344
- Moreno B, de Faria AP, Ritter AMV, et al. Glycated hemoglobin correlates with arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with resistant hypertension and uncontrolled diabetes mellitus. *J Clin Hypertens*. 2018;20:910-7. doi: 10.1111/jch.13293
- Hijmering ML, Stroes ES, Olijhoek J, et al. Sympathetic activation markedly reduces endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(4):683-8. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01786-7
- Sheng Y, Zhu L. The crosstalk between autonomic nervous system and blood vessels. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2018;10(1):17. PMID: 29593847
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). СПб., 2017; с. 164. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf. Ссылка активна на 19.01.2021 [Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases (National Clinical Recommendations). Saint Petersburg, 2017; p. 164. Available at: http://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf. Accessed: 19.01.2021 (In Russ.)].
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111-5. doi: 10.1016/0140-6736(92)93147-F
- Hijssen DHJ, Bruno RM, van Mil ACCM, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J*. 2019;40(30):2534-47. doi: 10.1093/eurheartj/ehz350
- Затейщиков Д.А., Мишушкина Л.О., Кудряшова О.Ю., Баринов В.Г. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2000;40(2):14-7 [Zateyshnikov DA, Minushkina LO, Kudrjashova OJu, Barinov VG. The functional state of the endothelium in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 2000;40(2):14-7 (In Russ.)]
- Markus HS, Harrison M. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke*. 1992;23:668-73. doi: 10.1161/01.str.23.5.668
- Lang R, Badano L, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-71. doi: 10.1093/ehjci/jev014
- Menon D, Arbique D, Wang Z, et al. Differential effects of chlorthalidone versus spironolactone on muscle sympathetic nerve activity in hypertensive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1361-6. doi: 10.1210/jc.2008-2660
- Siddiqui M, Judd EK, Oparil S, Calhoun DA. White coat effect is uncommon in patients with refractory hypertension. *Hypertension*. 2017;70(3):645-51. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09464
- Rayner BL, Spence JD. Hypertension in blacks: insights from Africa. *J Hypertens*. 2017; 35 (2): 234-239. doi: 10.1097/HJH.0000000000001171
- Jiang Y, Lu L, Hu Y, et al. Resistin induces hypertension and insulin resistance in mice via a tlr4-dependent pathway. *Sci Rep*. 2016;6:22193. doi: 10.1038/srep22193
- Petrica L, Vlad A, Gluhovschi G, et al. Glycated peptides are associated with the variability of endothelial dysfunction in the cerebral vessels and the kidney in type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study. *J Diabetes Complications*. 2015;29(2):230-7. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.11.014
- Yiannikouris F, Gupte M, Putnam K, Cassis L. Adipokines and blood pressure control. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19(2):195-200. doi: 10.1097/MNH.0b013e3283366cd0

33. Atawia RT, Chen J, Toque HA, et al. Adipose tissue constituents and the adipokine resistin impair vascular endothelial function in obesity via elevated arginase activity. *FASEB J*. 2017;31(Suppl. 1):1065.10. doi: 10.1096/fasebj.31.1_supplement.1065.10
34. Агаева Р.А., Данилов Н.М., Шелкова Г.В. и др. Радиочастотная денервация почечных артерий с применением различных устройств у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией. *Системные гипертензии*. 2018;15(4):34-8 [Agaeva RA, Danilov NM, Shelkova GV, et al. Radiofrequency renal denervation with different device for treatment in patient with uncontrolled hypertension. *Systemic Hypertension*. 2018;15(4):34-8 (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075082X.2018.4.000043
35. Глыбочко П.В., Светанкова А.А., Родионов А.В. и др. Ренальная денервация при резистентной артериальной гипертонии: результаты 5-летнего наблюдения. *Терапевтический архив*. 2018;90(9):88-91 [Glybochko PV, Svetankova AA, Rodionov AV, et al. Renal denervation with a resistant arterial hypertension: the results of a five-year follow-up. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(9):88-91 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890988-91
36. Савельева Н.Ю., Жержова А.Ю., Микова Е.В. и др. Радиочастотная денервация почечных артерий у больных резистентной артериальной гипертонией: трехлетний опыт наблюдения. *Системные гипертензии*. 2019;16(4):65-9 [Savelyeva NYu, Zherzhova AYu, Mikova EV, et al. Radiofrequency denervation of the renal arteries in patients with resistant arterial hypertension: 3 years of observation experience. *Systemic Hypertension*. 2019;16(4):65-9 (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075082X.2019.4.190596
37. Звартау Н.Э., Конради А.О. Интервенционные подходы к лечению артериальной гипертонии. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(5):450-8 [Zvartau NE, Konradi AO. Update on interventional approaches to treatment of hypertension. *Arterial Hypertension*. 2015;21(5):450-8 (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-450-458.
38. Чичкова Т.Ю., Мамчур С.Е. Ренальная денервация: обзор. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2016;5(4):101-9 [Chichkova TJu, Mamchur SE. Renal denervation: a review. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanij*. 2016;5(4):101-9 (In Russ.)]. doi: 10.17802/2306-1278-2016-4-101-109
39. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. и др. Дополнительные благоприятные эффекты симпатической денервации почек при лечении резистентной артериальной гипертонии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Артериальная гипертензия*. 2014;20(2):107-12 [Falkovskaya AY, Mordovin VF, Pekarskiy SE, et al. Transcatheter renal denervation in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus has beneficial effects beyond blood pressure reduction. *Arterial Hypertension*. 2014;20(2):107-12 (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2014-20-2-107-112
40. Шугушев З.Х., Максимкин Д.А., Рюмина А.С. Возможности лечения больных резистентной артериальной гипертонией. *Системные гипертензии*. 2018;15(2):14-22 [Shugushev ZKh, Maximkin DA, Ryumina AS. Possibilities of treatment of patients with resistant arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2018;15(2):14-22 (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075-082X_2018.2.14-2
41. Gupta P, Patel P, Strauch B, et al. Biochemical screening for nonadherence is associated with blood pressure reduction and improvement in adherence. *Hypertension*. 2017;70:1042-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08729

Поступила 01.03.2020