

Влияние транскатетерной денервации почечных артерий на уровень артериального давления и структурные изменения головного мозга у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Н.Л. Афанасьева, С.Е. Пекарский, В.Ф. Мордовин, Г.В. Семке, Т.М. Рипп, В.А. Личикаки, С.И. Винтизенко, П.И. Лукьяненко, Р.С. Карпов
ФГБУ «Научно-исследовательский институт кардиологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Томск, Россия

Афанасьева Н.Л. — врач-кардиолог, кандидат медицинских наук; Пекарский С.Е. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник; Мордовин В.Ф. — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения артериальных гипертензий; Семке Г.В. — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник; Рипп Т.М. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник; Личикаки В.А. — аспирант; Винтизенко С.И. — кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог; Лукьяненко П.И. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник; Карпов Р.С. — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии медицинских наук, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт кардиологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, ул. Киевская, д. 111а, Томск, Россия, 634012. Тел.: 8 (3822) 55-44-16. E-mail: afnatalko@cardio.tsu.ru; afnatalko@mail.ru (Афанасьева Наталья Леонидовна).

Резюме

Цель исследования — изучить динамику показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и структурных признаков гипертензивной дисциркуляторной энцефалопатии (ГДЭ) после транскатетерной денервации почечных артерий (ТДПА) у пациентов с резистентной эссенциальной артериальной гипертензией (АГ). **Материалы и методы.** В исследование включали пациентов с доказанной эссенциальной рефрактерной АГ. Вмешательство заключалось в нанесении 4–8 аппликаций радиочастотной энергии в каждой почечной артерии с помощью стандартного катетера 5 F в режиме контроля температуры (60 °C, 8 Ватт, в течение 2 минут). Эффективность метода оценивали по величине снижения АД при офисных измерениях и СМАД через 6 месяцев после вмешательства. Всем больным проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга на аппарате «Magnetom-OPEN» («Siemens AG», Германия). **Результаты.** На момент проведения анализа ТДПА выполнена у 45 пациентов, ни в одном случае не выявлено повреждения почечных артерий. Обнаружено выраженное снижение офисного АД через 6 месяцев после вмешательства (–34,8/–17,2 мм рт. ст.; $p < 0,00001/0,00001$), среднесуточного АД (–11,1/–7,1 мм рт. ст.; $p < 0,001/0,001$). На фоне значительного снижения уровня АД после ТДПА не отмечено нарастания степени выраженности МРТ-признаков ГДЭ. Зарегистрировано уменьшение линейных размеров боковых желудочков мозга, субарахноидальных пространств, III желудочка головного мозга, объема ликвора в боковых желудочках мозга. **Выводы.** ТДПА является безопасным и эффективным методом снижения АД у пациентов с резистентной АГ. По результатам длительного наблюдения после ТДПА отмечается положительная динамика со стороны МРТ-признаков, характеризующих нарушение ликвородинамики.

Ключевые слова: резистентная АГ, транскатетерная денервация почечных артерий, гипертензивная дисциркуляторная энцефалопатия.

The effects of transcatheter renal denervation on blood pressure and brain structural changes in resistant hypertension

N.L. Afanasieva, S.E. Pekarskiy, V.F. Mordovin, G.V. Semke, T.M. Ripp,

V.A. Lichikaki, S.I. Vintizenko, P.I. Lukiyananok, R.S. Karpov

Research Institute of Cardiology, Tomsk, Russia

Corresponding author: Research Institute of Cardiology, 111a Kievskaya st., Tomsk, Russia, 634012. Phone: 8 (3822) 55-44-16. E-mail: afnataalko@cardio.tsu.ru; afnataalko@mail.ru (Natalia L. Afanasieva, MD, PhD, a Cardiologist at Research Institute of Cardiology).

Abstract

Objective. To study the changes of 24-hour blood pressure parameters and brain structure at follow-up after transcatheter renal denervation in resistant hypertension. **Design and methods.** We enrolled patients with verified resistant hypertension undergoing an intervention that included 4–8 applications of radiofrequency discharge in both renal arteries using a standard catheter 5 F under the controlled temperature regimen (60 C°, 8 Watt, 2-minute application). The efficiency of the intervention was assessed by the office and 24-hour blood pressure decrease within 6 months after intervention. All subjects underwent magnetic resonance tomography («Magnetom-OPEN», «Siemens AG», Germany). **Results.** By the time of statistical analysis 45 subjects underwent renal denervation, there was not a single case of renal artery damage. At six-month follow-up a significant reduction of office blood pressure (-34,8/-17,2 mmHg; $p < 0,00001/0,00001$), and mean 24-hour blood pressure (-11,1/-7,1 mmHg; $p < 0,001/0,001$) was found. No increase of encephalopathy signs by magnetic resonance tomography was found. At the same time there was a reduction of the linear size of lateral ventricles of the brain, subarachnoid space, III ventricle of the brain, liquor volume in the lateral ventricles of the brain. **Conclusions.** Renal denervation is a safe method resulting in effective blood pressure reduction in resistant hypertension. It is associated with the positive changes of encephalopathy and liquor dynamics according to the magnetic resonance tomography.

Key words: resistant hypertension, transcatheter renal denervation, hypertensive encephalopathy.

Статья поступила в редакцию 11.04.2013, принята к печати 27.07.2013

Введение

Проблема лечения резистентной артериальной гипертензии (АГ) весьма актуальна для всех специалистов, занимающихся лечением сердечно-сосудистых заболеваний. В России, по данным исследования РЕГАТА-ПРИМА, резистентная АГ составляет от 5 до 15 %, при этом у лиц с резистентной АГ часто поражаются органы-мишени: гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) встречается более чем у 55 %, микроальбуминурия — у 23 %, стойкое повышение уровня креатинина — более чем у 8 %, а риск сердечно-сосудистых осложнений возрастает в 2,5 раза. У значительной части больных отмечаются осложненные формы цереброваскулярных заболеваний — развитие ишемических/геморрагических инсультов и транзиторных ишемических атак [1].

Часто развитию инсульта длительно предшествует неуклонно прогрессирующее поражение вещества головного мозга, связанное с плохо контролируемым повышением артериального давления (АД), обуславливающим дефицит кровообращения в мозговых сосудах, то есть дисциркуляторная (атеросклеротическая или гипертензивная) энцефало-

патия [2, 3]. Основным инструментальным методом диагностики гипертензивной дисциркуляторной энцефалопатии (ГДЭ) является магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, по результатам которой часто выявляются множественные микроочаговые изменения, в основном в перивентрикулярных отделах, сопровождающиеся атрофией коры и расширением желудочков головного мозга. Выявляются зоны перивентрикулярной гиперинтенсивности (перивентрикулярный отек), выраженность этих изменений, так же как и выраженность расширения желудочковой системы, коррелирует с тяжестью клинических расстройств [4].

Поиск немедикаментозных методов лечения АГ, позволяющих контролировать эффекты симпатической нервной системы и регулировать ее чрезмерную активность, ведется довольно давно [5, 6]. Немедикаментозное воздействие на симпатические нервы как один из видов лечебной тактики рассматривалось еще до появления современной гипотензивной фармакотерапии. Наиболее изученным и перспективным из методов симпатической денервации на сегодняшний день является селективная

транскатетерная денервация почечных артерий (ТДПА). На сегодняшний день мы располагаем результатами двух многоцентровых международных исследований Symplicity HTN-1 и Symplicity HTN-2, одно из которых является рандомизированным, свидетельствующих об эффективности и безопасности данной методики на протяжении трехлетнего периода наблюдения [7, 8].

Однако в проводимых клинических исследованиях эффективности и безопасности ТДПА не изучалась динамика со стороны структурных изменений головного мозга, являющихся следствием АГ, тогда как накоплено немало фактов об увеличении риска смертности от сердечно-сосудистых осложнений, связанных как с повышенным уровнем АД, так и с его избыточным снижением при лечении АГ или с транзиторными гипотензивными эпизодами. Установлено, что избыточное снижение АД может приводить к развитию инфаркта мозга [9], у пожилых людей может увеличивать риск деменции, вероятно, за счет снижения перфузии головного мозга [10].

При избыточном снижении АД на фоне гипотензивной терапии (по сравнению с исходным уровнем более чем на 25 %) наблюдаются отрицательные изменения со стороны ликворной системы, сопровождающиеся отеком белого вещества головного мозга в перивентрикулярной зоне, ухудшением кровотока и кровенаполнения головного мозга [11].

Цель работы — изучить динамику показателей суточного мониторинга артериального давления (СМАД) и структурных признаков ГДЭ после ТДПА у пациентов с резистентной АГ.

Материалы и методы

Стандартное исследование эффективности и безопасности с периодом наблюдения 6 месяцев. Критерии включения: 1) возраст 18–80 лет, 2) диагноз эссенциальной АГ по данным расширенного обследования, 3) АД > 160/100 мм рт. ст. на фоне постоянного приема трех антигипертензивных препаратов и более, 4) письменное информированное согласие. Критерии исключения: среднесуточное систолическое АД (САД) < 135 мм рт. ст., скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/м², вторичная АГ, наличие выраженного атеросклероза или кальцификации почечных артерий, анафилактические реакции на рентгеноконтрастные вещества в анамнезе и тяжелые сопутствующие заболевания или состояния, которые могли бы повысить риск развития нежелательных осложнений после или во время проводимого вмешательства.

В период исследования система Symplicity компании Медтроник (США) еще не была зарегистрирована в России, процедуры проводились в рамках научной работы. Процедура ТДПА проводилась билатерально, для ее проведения была использована стандартная система радиочастотной (РЧ) абляции проводящих путей сердца, позволяющая выполнять РЧ воздействия со следующими параметрами: РЧ генератор АТАКР II и абляционный катетер малого диаметра MarinR 5F, с помощью которого последовательно выполнялись 4–8 точечных аппликаций РЧ энергии на верхнюю, нижнюю переднюю и заднюю стенки почечных артерий в режиме контроля температуры не выше 60 С⁰, максимальной мощностью 8 ватт, длительностью каждой абляции 2 минуты. Всем пациентам было рекомендовано продолжать ранее назначенную фармакотерапию.

Эффективность метода оценивалась по величине снижения АД при офисных измерениях и СМАД через 6 месяцев после вмешательства. Безопасность оценивалась по количеству неблагоприятных событий, связанных с вмешательством, изменениям почечного кровотока (доплерография), почечной функции (протеинурия, уровень креатинина, СКФ по формуле MDRD), а также по клиническим данным за острое нарушение мозгового кровообращения по результатам консультации невролога и по структурным изменениям головного мозга по данным МРТ (размеры ликворопроводящих структур, перивентрикулярный отек, ишемические повреждения белого вещества головного мозга).

МРТ головного мозга выполняли при исходном обследовании и через 6 месяцев после ТДПА на аппарате «Magnetom-OPEN» («Siemens AG», Германия), имеющем резистивный магнит с силой магнитного поля 0,2 Тесла. Исследование проводилось в трех плоскостях в режимах T₁ и T₂. Толщина срезов составляла 6 мм.

Результаты представлены как M (среднее значение) ± SD (стандартное отклонение) или 95-процентный доверительный интервал (ДИ) или минимальная и максимальная величины в зависимости от соответствия распределения нормальному. Значимость различий определяли с помощью парного и непарного критерия t Стьюдента для параметрических переменных; для непараметрических вариант использовали критерии Манна-Уитни и Уилкоксона. С учетом ограничения сравнительного метода в дальнейшем использовали метод расчета коэффициентов парных корреляций Пирсона, а при ненормальном распределении переменных — метод расчета корреляций по Спирману. Статистически значимыми считали различия при p < 0,05.

Результаты

Данный анализ является промежуточным в ходе исследования. На момент проведения анализа ТДПА была выполнена 45 пациентам. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Ни в одном случае не было выявлено признаков поражения почечных артерий в результате РЧ воздействия по данным интраоперационной киноангиографии.

Таблица 1

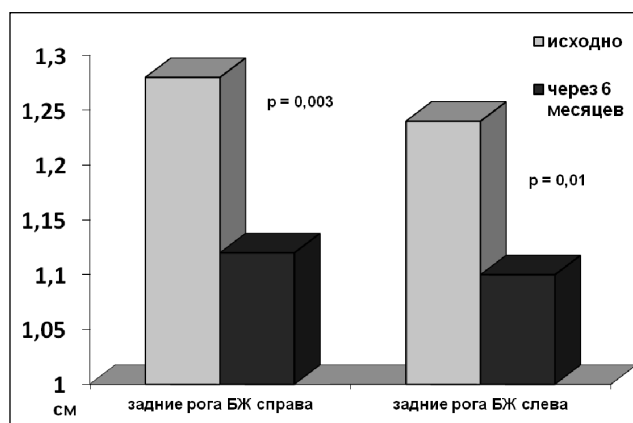
ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Возраст, годы	52,9 ± 12,2
Пол (мужчины), n (%)	22 (41,5 %)
ИБС, n (%)	10 (22 %)
Сахарный диабет, n (%)	5 (11 %)
СКФ, мл/мин/м ²	82,0 ± 17,6
Офисное АД, мм рт. ст.	180,4 ± 21,9/104,8 ± 18,3
24-ч АД, мм рт. ст.	158,7 ± 14,9/93,3 ± 13,2
Количество препаратов, n	4,1 ± 1,2

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца; СКФ — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD; 24-ч АД — среднее значение артериального давления за 24 часа по данным суточного мониторингирования артериального давления.

У 15 пациентов (6 мужчин, 9 женщин в возрасте 53,4 ± 9,7 года) изучены структурные изменения головного мозга по данным МРТ головного мозга до и после ТДПА. Все пациенты были осмотрены неврологом при исходном обследовании, сразу после процедуры и через 6 месяцев после ТДПА:

Рисунок 1. Динамика линейных размеров боковых желудочков головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии после транскатетерной денервации почечных артерий



Примечание: БЖ — боковые желудочки головного мозга.

клинических данных за очаговую симптоматику нарушения мозгового кровообращения обнаружено не было.

Исходно по результатам МРТ головного мозга нарушение ликвородинамики (НЛД) было выявлено у 13 (90 %) больных, расширение боковых желудочков мозга — у 12 (82 %), расширение субарахноидальных пространств — у 11 (73 %) пациентов, у 9 (63 %) пациентов отмечено сочетание выраженного расширения боковых желудочков мозга и субарахноидальных пространств. Перивентрикулярный отек (ПВО) был зарегистрирован у 100 % обследованных пациентов: у 3 (18 %) больных выявлена 1-я степень ПВО, у 9 (64 %) — 2-я степень ПВО, у 3 (18 %) — 3-я степень ПВО. Расширение борозд головного мозга встречалось у 12 (82 %) пациентов. Фокальные очаги повреждения белого вещества головного мозга (ФПБВ) выявлялись у 15 (100 %) больных, крупнофокальные ФПБВ — у 7 (45 %). Мелкофокальные ФПБВ у 10 (64 %) больных встречались одновременно в нескольких регионах головного мозга (в субкортикальной области, в области базальных ганглиев, в области ствола мозга). Бессимптомные лакунарные инфаркты выявлены у 3 (18 %) больных.

Через 6 месяцев после ТДПА обнаружено выраженное снижение офисного АД (-34,8/-17,2 мм рт. ст., $p < 0,00001/0,00001$), среднесуточного АД по данным СМАД (-11,1/-7,1 мм рт. ст., $p < 0,001/0,001$). У 3 пациентов не было зарегистрировано снижения АД по данным СМАД, у 5 пациентов отмечено снижение среднесуточного АД от 1 до 9 мм рт. ст., у 7 пациентов среднесуточное АД снизилось более чем на 9 мм рт. ст.

Рисунок 2. Динамика линейных размеров субарахноидальных пространств головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии после транскатетерной денервации почечных артерий

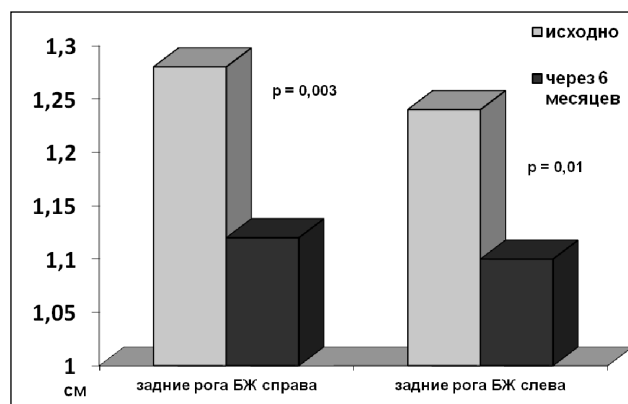
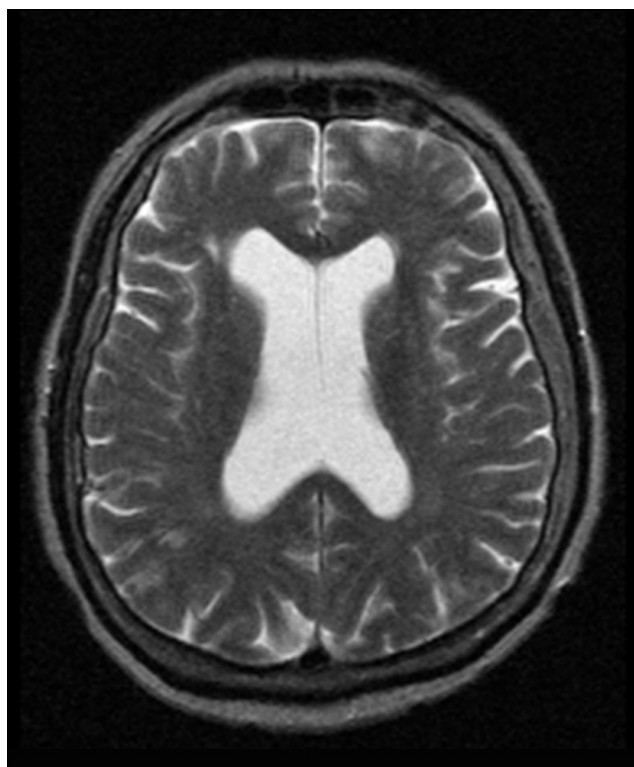
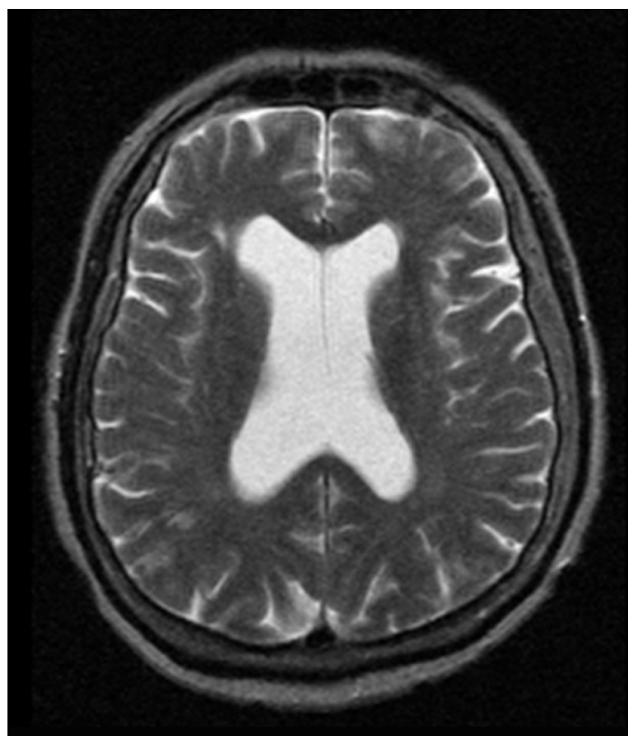


Рисунок 3. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга до выполнения транскатетерной денервации почечных артерий



Примечание: линейный размер передних рогов боковых желудочков головного мозга 2,4 см, задних рогов боковых желудочков головного мозга — 2,2 см.

Рисунок 4. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга через 6 месяцев после транскатетерной денервации почечных артерий



Примечание: линейный размер передних рогов боковых желудочков головного мозга 2,1 см, задних рогов боковых желудочков головного мозга — 2,0 см.

ДИНАМИКА ПЕРИВЕНТРИКУЛЯРНОГО ОТЕКА ГОЛОВНОГО МОЗГА ПОСЛЕ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Таблица 2

Линейные размеры ПВО	До ТДПА	Через 6 месяцев	p
Передние рога БЖ справа, см	$0,37 \pm 0,18$	$0,33 \pm 0,11$	0,340
Передние рога БЖ слева, см	$0,34 \pm 0,08$	$0,34 \pm 0,10$	1,00
Задние рога БЖ справа, см	$0,52 \pm 0,28$	$0,50 \pm 0,30$	0,778
Задние рога БЖ слева, см	$0,57 \pm 0,39$	$0,60 \pm 0,43$	0,536

Примечание: ПВО — динамика перивентрикулярного отека; БЖ — боковые желудочки головного мозга; ТДПА — транскатетерная денервация почечных артерий.

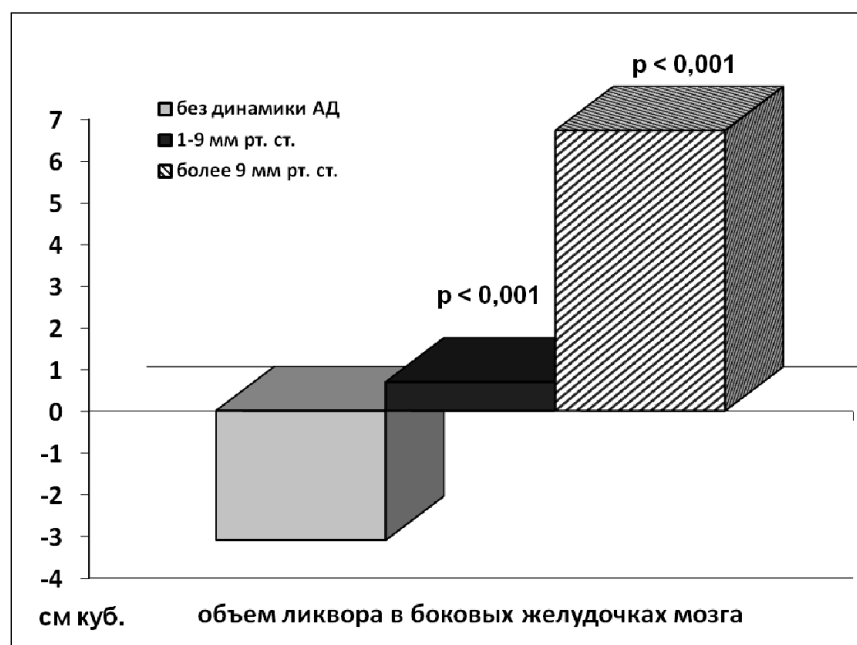
ДИНАМИКА НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИКВОРОДИНАМИКИ ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ПОСЛЕ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ

Таблица 3

	До ТДПА	Через 6 месяцев	p
Объем ликвора в боковых желудочках мозга, см ³	$31,28 \pm 16,17$	$29,6 \pm 16,38$	0,033
III желудочек, длинник, см	$2,28 \pm 0,6$	$1,98 \pm 0,52$	0,036

Примечание: ТДПА — транскатетерная денервация почечных артерий.

Рисунок 5. Динамика объема ликвора в боковых желудочках головного мозга у пациентов с различной степенью снижения артериального давления через 6 месяцев после транскатетерной денервации почечных артерий



Примечание: АД — артериальное давление.

По результатам контрольной МРТ головного мозга на фоне значительного снижения уровня АД после ТДПА не отмечено нарастания степени выраженности МРТ-признаков ГДЭ. Размеры ПВО остались без изменений (табл. 2).

Зарегистрирована положительная динамика со стороны МРТ-признаков, характеризующих нарушение ликвородинамики: статистически значимо уменьшились линейные размеры боковых желудочков мозга (рис. 1, 3, 4), субарахноидальных пространств (рис. 2), III желудочка головного мозга, а также уменьшился объем ликвора в боковых желудочках мозга (табл. 3).

Обнаружена положительная корреляционная связь между динамикой средненочного САД и динамикой объема ликвора в боковых желудочках мозга ($R = 0,89$; $p < 0,001$), между динамикой средненочного САД и динамикой линейных размеров субарахноидальных пространств ($R = 0,67$; $p = 0,023$).

У пациентов со снижением среднесуточного САД более 10 мм рт. ст. отмечалась значительная положительная динамика и со стороны ликворопроводящих структур (рис. 5).

Анализ безопасности не выявил отдаленных осложнений вмешательства, значимых нарушений почечного кровотока и функции почек через 6 месяцев наблюдения.

Обсуждение

Риск развития церебральных осложнений у пациентов с резистентной АГ чрезвычайно высок, поэтому разработка новых нелекарственных методов снижения АД у этой группы пациентов очень актуальна. По данным исследований Symplicity, был продемонстрирован значительный и длительный эффект снижения АД, показана безопасность нового метода снижения АД. Полученный нами антигипертензивный эффект по степени снижения АД оказался сопоставим с результатами международных исследований.

В проводимых зарубежных исследованиях не изучалась динамика структурных признаков ГДЭ после ТДПА на фоне снижения уровня АД.

У всех наших обследованных пациентов с резистентной АГ по данным МРТ головного мозга были выявлены перивентрикулярный отек и латентные фокальные ишемические очаги белого вещества головного мозга. На сегодняшний день показано, что ПВО является предиктором заболеваемости и смертности от инсульта, независимо от существования ранее неврологического дефицита [12]. Обнаружение по данным МРТ головного мозга субкортикального бессимптомного инфаркта мозга или фокального гиперинтенсивного сигнала в белом веществе рассматривается как высокий фактор риска возникновения острого нарушения мозгового кровообращения. Лакунарные инфаркты могут протекать и латентно, являться случайной

находкой при выполнении МРТ. Однако бессимптомные лакунарные инфаркты и ФПБВ также связаны с увеличенным риском мозгового инсульта [13]. Таким образом, наблюдаемые нами пациенты относились к группе очень высокого риска развития цереброваскулярных осложнений.

Избыточное снижение уровня АД может негативно отразиться на перфузии головного мозга, явиться причиной развития мозгового инсульта. Наше наблюдение продемонстрировало, что в течение шестимесячного наблюдения после ТДПА на фоне снижения уровня АД ни у одного пациента не было зарегистрировано острого нарушения мозгового кровообращения, не отмечено отрицательной динамики со стороны МРТ-признаков ГДЭ: не увеличилось количество ишемических очагов повреждения белого вещества головного мозга, не произошло увеличения степени ПВО, что подтверждает безопасность нового метода лечения резистентной АГ. Помимо этого, были выявлены положительные изменения со стороны ликвородинамики, уменьшились линейные размеры боковых желудочков мозга, субарахноидальных пространств и объем ликвора в боковых желудочках мозга, что коррелировало со снижением уровня САД.

Таким образом, полученные нами данные подтверждают гипотензивную эффективность и безопасность ТДПА у пациентов с резистентной АГ. Получены новые сведения, что после проведения ТДПА отмечалась положительная динамика со стороны структурных признаков ГДЭ, уменьшились проявления ликворной гипертензии.

Выводы

1. У пациентов с АГ, резистентной к фармакотерапии, выполнение ТДПА приводило к снижению как офисного АД, так и показателей СМАД.
2. В ходе наблюдения на фоне снижения уровня АД не отмечено нарастания степени выраженности МРТ-признаков ГДЭ, что подтверждает безопасность ТДПА.
3. Отмечено уменьшение линейных размеров ликворопроводящих структур и объема ликвора в боковых желудочках мозга, связанное со снижением уровня АД, что свидетельствует о церебропротективной эффективности ТДПА.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. Регистр РЕзистентная Гипертония АрТериАльная (РЕГАТА): программа исследования // *Consilium Medicum*. — 2009. — Т. 11,

№ 10. — С. 5–9. / Chazova I.E., Fomin V.V., Razuvayeva M.A., Vighdorichik A.V. Registry «Resistant Hypertension (REGATA)»: study design // *Consilium Medicum*. — 2009. — Vol. 11, № 10. — P. 5–9 [Russian].

2. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечения // *Consilium Medicum*. — 2006. — Т. 8, № 8. — С. 72–79. / Levin O.S. Circulatory encephalopathy: current views on pathogenesis and management // *Consilium Medicum*. — 2006. — Vol. 8, № 8. — P. 72–79 [Russian].

3. Мордовин В.Ф., Семке Г.В., Пекарский С.Е., Афанасьева Н.Л. Особенности диагностики и лечения больных АГ с высоким риском кардиocereбральных осложнений // *Сибирский мед. журн.* — 2007. — Т. 22, № 3. — С. 68–74. / Mordovin V.F., Semke G.V., Pekarskiy S.E., Afanasieva N.L. Diagnostics and management in resistant hypertensives with high cerebrovascular risk // *Siberian Medical Journal [Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal]*. — 2007. — Vol. 22, № 3. — P. 68–74 [Russian].

4. Афанасьева Н.Л., Семке Г.В., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. Динамика структурных изменений мозга и сердца в ходе 5-летнего проспективного наблюдения // *Сибирский мед. журн.* — 2005. — Т. 20, № 2. — С. 196–198. / Afanasieva N.L., Semke G.V., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E. Structural changes of the brain and heart at 5-year follow-up // *Siberian Medical Journal [Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal]*. — 2005. — Vol. 20, № 2. — P. 196–198 [Russian].

5. Esler M., Ferrier C., Lambert G. et al. Biochemical evidence of sympathetic hyperactivity in human hypertension // *Hypertension*. — 1991. — Vol. 17, № 3. — P. 29–35.

6. DiBona G.F., Kopp U.C. Neural control of renal function // *Physiol. Rev.* — 1997. — Vol. 77, № 1. — P. 75–197.

7. Krum H., Schlaich M., Whitbourn R. et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study // *Lancet*. — 2009. — Vol. 373, № 9671. — P. 1275–1281.

8. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial // *Lancet*. — 2010. — Vol. 376, № 9756. — P. 1903–1909.

9. Hoshida S., Kario K., Fujikawa H. et al. Hemodynamic cerebral infarction triggered by excessive blood pressure reduction in hypertensive emergencies // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 1998. — Vol. 46, № 9. — P. 1179–1180.

10. Verghese J., Lipton R.B., Hall C.B. et al. Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals // *Neurology*. — 2003. — Vol. 61, № 12. — P. 1667–1672.

11. Мордовин В.Ф., Русина А.М., Фальковская А.Ю. и др. Дифференцированное назначение бета-блокаторов и антагонистов кальция при хронической гипертензивной энцефалопатии на основе нейровизуализирующих технологий // *Сибирский мед. журн.* — 2009. — Т. 24, № 1. — С. 3–8. / Mordovin V.F., Rusina A.M., Falkovskaya A.Yu. et al. Indications for beta-blockers and calcium antagonists in chronic hypertensive encephalopathy based on neurovisualizing technology // *Siberian Medical Journal [Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal]*. — 2009. — Vol. 24, № 1. — P. 3–8 [Russian].

12. Bergui M., Bradac G. Progressive stroke, lacunae and systemic blood pressure // *Stroke*. — 2002. — Vol. 33, № 12. — P. 2735–2736.

13. Kohara K., Jiang Y., Igase M. et al. Postprandial hypotension is associated with asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertensive patients // *Hypertension*. — 1999. — Vol. 33, № 1, Pt. 2. — P. 565–568.