

МР-ТОМОГРАФИЧЕСКАЯ КОНТРАСТ-УСИЛЕННАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ СТЕНКИ АОРТЫ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТРЫХ ИШЕМИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Усов В.Ю.^{1,2}, Рюмшина Н.И.¹, Багрий А.Э.³, Сухарева А.Е.¹,
Максимова А.С.¹, Сеницын В.Е.⁴, Фальковская А.Ю.¹,
Мордовин В.Ф.¹, Беличенко О.И.⁵

Цель исследования. Изучение у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (АГ) взаимосвязи между интенсивностью неангиогенеза в аортальной стенке, оцениваемого по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с парамагнитным контрастным усилением (КУ), и последующего (в течение трехлетнего наблюдения) развития у них ишемических нарушений мозгового кровообращения.

Материалы и методы. Исследование носило ретроспективный характер на материале регистра комплексного МР-томографического наблюдения за пациентами с резистентной АГ. Было включено 36 пациентов, которым по поводу резистентной АГ выполнялась процедура радиочастотной абляции – десимпатизации почечных артерий (РЧА). Все 36 пациентов в течение 3 лет после РЧА были обследованы методами МРТ головного мозга и МРТ аорты и почек с парамагнитным контрастным усилением (КУ). У 9 пациентов по данным МРТ в этот период развился острый ишемический инсульт, у 27 – нарушений мозгового кровообращения не было. МРТ включала в себя Т2-взвешенные (Т2-ВИ) и Т1-взвешенные изображения (Т1-ВИ), а также Т1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани (TR = 150 мс, TE = 4 мс), до и спустя 12-15 минут после КУ парамагнетиками – полиацетатными комплексами Gd (Оптимарк, Проханс), в дозировке 0,05 ммоль/(кг массы тела). Определялись диаметр и толщина стенки нисходящей аорты, рассчитывался индекс усиления Т1-ВИ стенки аорты, как: $IY = (Int. T1-VI.MPT)_{КУ} / (Int. T1-VI.MPT)_{Исходн.}$

Результаты. После проведения РЧА показатели АД достоверно и значительно снижались у всех пациентов на величину более 15 мм рт. ст. по систолическому АД. В группах пациентов с ишемическим инсультом и без него поперечник просвета аорты на уровне над почечными артериями составлял $22,1 \pm 2,4$ мм (n=9) и $22,8 \pm 2,7$ мм (n = 27) соответственно, а толщина стенки аорты – $3,9 \pm 0,7$ (n=9) и $3,7 \pm 0,8$ (n = 27). У контрольных лиц без АГ (12 пациентов без АГ) толщина стенки была менее 2,7 мм (в среднем $2,2 \pm 0,4$ мм), при диаметре аорты $21,3 \pm 0,9$.

По индексу усиления стенки аорты при МРТ с КУ (как маркера интенсивности неоваскулогенеза) у наших пациентов контрольной группы у всех ИУ был $< 1,12$. У пациентов с инсультом в течение 3 лет после РЧА (n=9), $IY = 2,12 \pm 0,31$, а у пациентов без инсульта (n=27) $IY = 1,66 \pm 0,19$. Значение $IY=1,82$ было наилучшим для разделения групп с инсультом в течение трех лет и без него по данным ROC-анализа.

Заключение. Усиление интенсивности изображения стенки аорты при МРТ с парамагнитным контрастированием оказывается взаимосвязанным с риском развития ишемических нарушений мозгового кровообращения у пациентов с резистентной артериальной гипертензией даже при достижении контроля артериального давления путем РЧА почечных артерий. Это дает возможность более достоверного прогнозирования риска инсульта у таких пациентов и стимулирует включение в состав антигипертензивной терапии средств, снижающих активность воспаления и патологического неангиогенеза в аортальной стенке.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография (МРТ), артериальная гипертензия, парамагнитное контрастное усиление, аортальная стенка, ишемический инсульт.

Контактный автор: Усов Владимир Юрьевич, E-mail: ussov1962@yandex.ru

1 – НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН. г. Томск, Россия.

2 – Национальный Исследовательский Томский политехнический университет. г. Томск, Россия.

3 – Донецкий Национальный медицинский университет им. А.М. Горького, г. Донецк, ДНР.

4 – Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. г. Москва, Россия.

5 – НИИ Спортивной медицины Российского Государственного Университета Физической Культуры, Спорта, Молодежи и Туризма (ГЦОЛИФК). г. Москва, Россия.

Для цитирования: Усов В.Ю., Рюмишина Н.И., Багрий А.Э., Сухарева А.Е., Максимова А.С., Синицын В.Е., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Беличенко О.И. МР-томографическая контраст-усиленная визуализация стенки аорты как показатель риска развития острых ишемических повреждений головного мозга у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. REJR 2020; 10(4):108-119. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-4-108-119.

Статья получена: 10.03.20

Статья принята: 19.08.20

MAGNETIC RESONANCE CONTRAST-ENHANCED IMAGING OF THE AORTIC WALL AS RISK INDEX FOR ACUTE ISCHEMIC CEREBRAL STROKE IN PATIENTS WITH RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION

Ussov W.Yu.^{1,2}, Ryumshina N.I.¹, Bagriy A.E.³, Sukhareva A.E.¹, Maksimova A.S.¹, Sinityn V.E.⁴, Falkovskaya A.Yu.¹, Mordovin V.F.¹, Belichenko O.I.⁵

Purpose. To test possible relationship between the intensity of neoangiogenesis in the aortic wall in patients with resistant arterial hypertension, assessed by paramagnetic contrast enhancement (CE) MRI, and the subsequent development of ischemic cerebral disorders in them over a three-year follow-up.

Materials and methods. This study was retrospective and based on the data from the registry of complex MRI follow-up of patients with resistant arterial hypertension. It comprised 36 patients with resistant hypertension, in whom the radiofrequency ablation of the renal arteries (RFA) was carried out. All 36 were examined for 3 years after RFA using MRI of the brain and also with CE of the aorta and kidneys. Nine according to MRI data - developed an acute ischemic stroke during this period, and twenty seven had no cerebral circulation disorders. MRI studies included T2-w. and T1-w. spin-echo MRI, and also T1-w. MRI coronal slices, with suppression of the signal from adipose tissue (TR=150 ms, TE = 4 ms), before and in 12-15 minutes after PMCE (Optimark, Pro-hans), as 0.05 mM/kg of body weight. The diameter and thickness of the descending aorta wall were measured, and the T1-enhancement index was calculated for the aortic wall, as ratio of intensities over the wall per voxel, after and before PMCE, as $IE = (Int T1CE)/(Int T1pre-CE)$.

Results. After RFA the blood pressure significantly decreased in all patients for more than 15 mm Hg of systolic blood pressure. In groups of patients with ischemic stroke, and without it, the diameter of the aortic lumen at the level above the renal arteries was $22,1 \pm 2,4$ mm (n=9) и $22,8 \pm 2,7$ mm (n = 27), respectively, the aortic wall thickness was 3.9 ± 0.7 mm (n=9) and 3.7 ± 0.8 mm (n = 27). In control subjects without AH (12 persons), the wall thickness was less than 2.7 mm (on average 2.2 ± 0.4 mm), with an aortic diameter of 21.3 ± 0.9 .

As to index of aortic wall enhancement in CE MRI (as a marker of neovasculogenesis intensity) in control group, in everybody the IE was < 1.12 . In patients with stroke within 3 years after RFA (n=9), IE = 2.12 ± 0.31 , and in patients without stroke (n=27) IE = 1.66 ± 0.19 . The value of IE = 1.82 was the best for separating groups with and without stroke for three years, as from the ROC analysis.

Conclusion. Contrast enhancement of the aortic wall in CE-MRI is associated with the risk of brain ischemic stroke in patients with resistant arterial hypertension, even when blood pressure control is achieved by renal artery RFA. This makes possible to predict the risk of stroke in these patients more reliably, and encourages the inclusion of agents that reduce the activity of inflammation and pathological neoangiogenesis in the aortic wall, to spectrum of antihypertensive therapy.

Keywords: magnetic resonance imaging, arterial hypertension, paramagnetic contrast enhancement, aortic wall, ischemic stroke.

Corresponding author: Ussov W.Yu., e-mail: ussov1962@yandex.ru

1 - Cardiology Research Institute, Tomsk National medical research Center of the Russian Academy of Sciences.

Tomsk.

2 - National Research

Tomsk Polytechnic

University.

Tomsk.

3 - A.M. Gorky National

Medical University.

Donetsk

4 - M.V. Lomonosov

Moscow State University.

Moscow.

5 - Research Institute of

Sport Medicine of the

Russian State University

of Physical Education,

Sport, Youth and

Tourism.

Moscow.

For citation: Ussov W.Yu., Ryumshina N.I., Bagriy A.E., Sukhareva A.E., Maksimova A.S., Sinitsyn V.E., Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Belichenko O.I. Magnetic resonance contrast-enhanced imaging of the aortic wall as risk index for acute ischemic cerebral stroke in patients with resistant arterial hypertension. REJR 2020; 10(4):108-119. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-4-108-119.

Received: 10.03.20

Accepted: 19.08.20

Артериальная гипертензия (АГ) сегодня является одной из главных причин смертности населения старше 40 лет во многих индустриальных странах [1], в первую очередь из-за ее осложнений – острого инфаркта миокарда и, в особенности, мозгового инсульта [2]. Несмотря на широкое использование всех групп антигипертензивных препаратов, смертность и инвалидизация от мозгового инсульта у пациентов с АГ сохраняется высокой [3].

В последнее десятилетие в качестве одного из важнейших патогенетических факторов, способствующих развитию социально важных осложнений атеросклероза и артериальной гипертензии, обсуждаются механизмы воспалительного поражения сосудистой стенки крупных сосудов и аорты [4 - 6]. Показано, что неоангиогенез в атеросклеротической бляшке, несомненно, является основой ее «нестабильности» и развития, за счет последующей дезинтеграции поверхности и тромбоза, церебральных и коронарных сосудистых ишемических катастроф [7 - 9].

В отдельных работах с использованием МРТ с парамагнитным контрастным усилением (КУ) было продемонстрировано, что при атеросклерозе и АГ воспалительное поражение артериальной и аортальной стенки носит более системный характер и не ограничивается локальным «бляшечным» неоангиогенезом [8, 10]. По сути это является частным подтверждением классических фундаментальных положений о соотношении воспалительных и липидных факторов в патогенезе болезней сердца и сосудов, сделанных еще в 1930-х – 1960-х гг. великими классиками изучения атеросклероза – С.С. Халатовым и А.Н. Климовым [11, 12].

Надежным средством визуализации явлений патологического неоангиогенеза и нарушенного гистогематического барьера является МРТ с КУ [13 - 15]. В частности, с ее помощью удалось показать, что у пациентов с распространенным атеросклерозом степень патологического неоангиогенеза в аорте связана с тяжестью инфарктного повреждения миокарда [16]. При АГ наличие участков усиленного поглощения парамагнетика в стенке восходящей аорты у таких пациентов практически предопределяет развитие очаговых нетрансмуральных повре-

ждений миокарда [10]. Однако взаимосвязь риска мозгового ишемического инсульта при АГ и состояния неоваскулогенеза в стенке крупных сосудов пока совершенно не определена, даже у пациентов с резистентной артериальной гипертензией, у которых риск инсульта выше [17, 18]. В первую очередь это обусловлено тем, что в современных реалиях состояние аортальной стенки у пациентов с АГ в обычных клинических условиях целенаправленно не исследуется.

Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение у пациентов с резистентной артериальной гипертензией взаимосвязи между интенсивностью неоангиогенеза в аортальной стенке, оцениваемого по данным МРТ с КУ, и последующего развития у них ишемических нарушений мозгового кровообращения.

Материалы и методы.

Исследование носило ретроспективный характер и реализовывалось на основе регистра комплексного МР-томографического наблюдения за пациентами с резистентной артериальной гипертензией. Первоначально у 58 пациентов была диагностирована артериальная гипертензия, резистентная к медикаментозной терапии, в связи с сохранением высоких цифр артериального давления (АД) и отсутствием достижения целевых уровней АД на фоне постоянного приема трех и более антигипертензивных препаратов, один из которых диуретик. Средний возраст пациентов составил $52,1 \pm 9,1$ года, индекс массы тела (ИМТ) – $32,9 \pm 5,2$ кг/м²; избыточная масса тела, где ИМТ был более 30 кг/м², наблюдалась у 71% пациентов. Почечная недостаточность со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) не отмечалась, и, в среднем, СКФ составляла 81 ± 12 мл/мин/1,73 м². Гипертрофия левого желудочка отмечалась более чем у 70% обследованных, с разбросом величины массы миокарда левого желудочка в пределах 120 – 514 г. Атеросклероз каротидных артерий отмечался более чем у 55% обследованных, но при этом степень стеноза внутренней сонной артерии была гемодинамически незначима и составляла $26,5 \pm 12,7\%$.

Всем пациентам по поводу резистентного характера АГ и малой эффективности антигипертензивной терапии проводилась транскатетерная двусторонняя ренальная денервация (десимпатизация почечных артерий) – радиоча-

Таблица №1. Клиническая характеристика пациентов (n=58), которым выполнялась РЧА почечных артерий.

Показатели Index	M ± σ
Количество групп антигипертензивных средств, шт. No. of groups of antihypertensive drugs	4,0 (3; 7)
Среднее суточное систолическое АД, мм рт. ст. Average 24 h systolic arterial pressure, mm Hg	157,5 ± 19,7
Среднее суточное диастолическое АД, мм рт. ст. Average 24 h diasystolic arterial pressure, mm Hg	93,5 ± 16,5
Средняя суточная ЧСС, уд./мин Average 24 h heart frequency, 1/min	72,7 ± 10,5
Значение массы левого желудочка, г Left ventricular myocardial mass, g	232,0 ± 26,4 (min 110,0; max 510,0)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ² Glomerular filtration rate, ml/min/1,73 sqm	83,5±14,4
Стенозирование сонных артерий, % Carotid artery stenosis	26,4±12,4

Таблица №2. Динамика изменений показателей артериального давления после процедуры радиочастотной абляции.

Показатели Index	Исходно (n=58)	24 недели после РЧА, n=48	48 недель после РЧА, n=41
Среднее суточное систолическое АД, мм рт. ст. Average 24 h systolic arterial pressure, mm Hg	157,5 ± 19,7	146,9 ± 18,7 p < 0,02	145,2 ± 14,6 p < 0,01
Среднее суточное диастолическое АД, мм рт. ст. Average 24 h diasystolic arterial pressure, mm Hg	93,5 ± 16,5	87,1 ± 14,5 p < 0,05	85,8 ± 11,3 p < 0,02

стотная абляция (РЧА) [17], среднее количество наносимых радиочастотных воздействий на каждую сторону составило 6 ± 2. Каких-либо нежелательных побочных эффектов, связанных непосредственно с выполняемым вмешательством, ни у одного пациента после проведения РЧА зафиксировано не было.

После выполнения РЧА у всех пациентов произошло значимое снижение уровня АД по данным 24-часового мониторинга АД (см. табл. №2).

Для оценки состояния головного мозга – органа мишени при артериальной гипертензии – у 36 пациентов была выполнена МРТ головного мозга в сроки до проведения РЧА, спустя 6 - 8 мес. после РЧА, через год и три года после РЧА.

МРТ головного мозга выполнялась на МР-томографах Toshiba Titan Vantage (пр-ва Toshiba Medical, с индукцией магнитного поля 1,5 Т). Для T1-взвешенных изображений (T1-ВИ) в аксиальной и сагиттальной плоскостях: TR = 450 мс, TE = 15 мс, угол α = 700, матрица 256 x 256, размер поля 32 x 32 см, при толщине среза 4 - 5 мм. Изображения в режиме T2 (T2-ВИ), при тех же размерах, толщине среза и матрице, имели следующие параметры: TR = 6000 мс, TE = 117 мс, и проводились в аксиальной плоскости. Во всех случаях протокол проведения МРТ

головного мозга был неизменным.

За время наблюдения после РЧА у 9 из всех пациентов имели место и были верифицированы при МРТ ишемические инфаркты головного мозга. Эти пациенты составили группу 1. Летальных исходов среди них не было. На рисунке 1 представлена типичная для группы 1 картина T2-ВИ головного мозга у пациента С., 62 лет, у которого в ходе наблюдения, спустя 10 месяцев после проведения РЧА почечных артерий по поводу резистентной артериальной гипертензии, развился правосторонний ишемический инсульт. На исходных (рис. 1 а) аксиальных T2-ВИ МРТ головного мозга непосредственно после проведения РЧА (спустя 5 дней) можно видеть лишь деликатные перивентрикулярные микроциркуляторные нарушения, а спустя 10 месяцев после РЧА на томосрезе, на том же уровне и с теми же параметрами записи (рис. 1 б), хорошо видна картина перенесенного ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии справа. На рис. 1 б выделена толстыми стрелками хорошо видимая зона ишемического инсульта в правом полушарии, и также обращает на себя внимание прогрессирующее, по сравнению с исходным сканом, микроциркуляторных ишемических нарушений в левостороннем полушарии, также в бассейне средней мозговой артерии (мелкие очажки об-

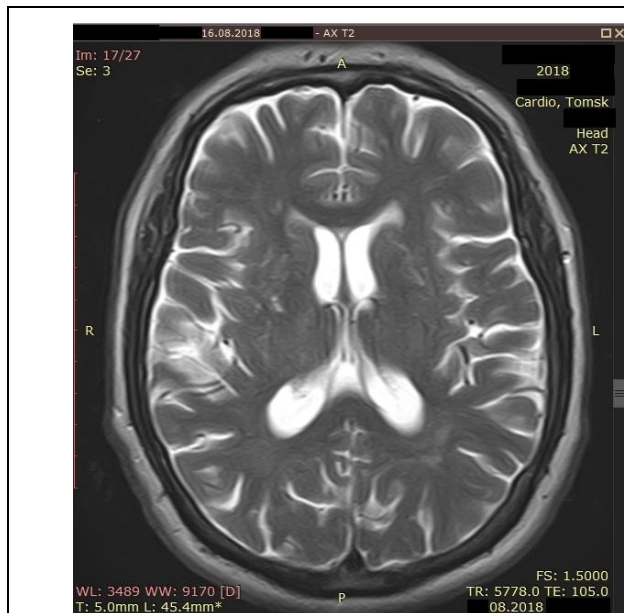


Рис. 1 а (Fig. 1 а)

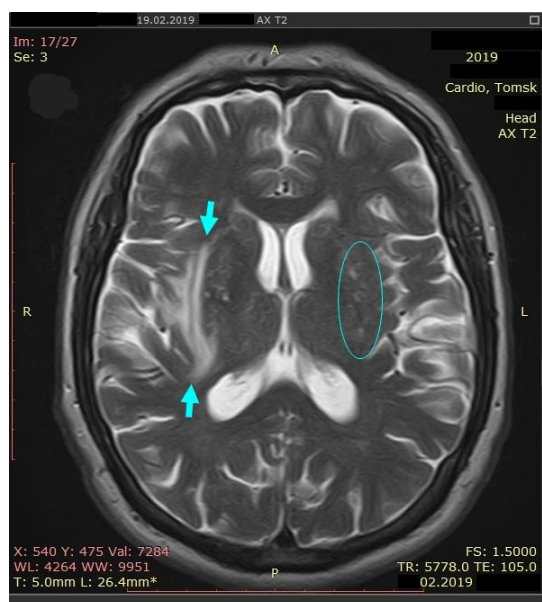


Рис. 1 б (Fig. 1 б)

Рис. 1. МРТ головного мозга, T2-ВИ.

Пациент С., из группы 1, типичная картина головного мозга до (а) и после (б), спустя 10 месяцев, после развития правостороннего ишемического инсульта.

Fig. 1. MRI, brain, T2-WI.

Patient S., from group 1, a typical picture of the brain before (a) and after (b), 10 months later after the development of right-sided ischemic stroke.

ведены тонким эллипсом). Одновременно заметен и положительный эффект РЧА – уменьшение на 1-1,5 мм поперечных размеров правого и левого боковых желудочков (рис. 1 а,б).

Группу 2 составили 27 пациентов, у которых при наблюдении в течение трех лет и более неврологических признаков развития ишемического инсульта не отмечалось, и на всех сроках наблюдения это было верифицировано при МРТ.

В качестве контрольной группы послужили 12 пациентов, у которых артериальная гипертензия как таковая отсутствовала, и которым МРТ сердца, грудной клетки нисходящей аорты вплоть до бифуркации в целом была выполнена как часть исследования органов грудной клетки с парамагнитным контрастным усилением, в связи с подозрением на опухолевое поражение легких.

МРТ аорты и, в частности, аортальной стенки с КУ у всех указанных выше пациентов проводилась как часть МР-томографического исследования почек у этих лиц, в свою очередь представлявшего собой часть комплексного лучевого обследования в динамике наблюдения пациентов с АГ. В частности, МРТ включала в себя T2-ВИ (TR= 4000 мс, TE=25 мс) и T1- ВИ (TR=450 мс, TE = 12 мс) в аксиальных и сагиттальных плоскостях. В том числе были получены T1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани

(TR=150 мс, TE = 4 мс), до и спустя 12-15 минут после парамагнитного контрастирования в корональной плоскости. Такое время контрастирования было ранее выбрано как оптимальное для достижения максимальной контраст-индуцированной интенсивности в областях и участках накопления контрастного препарата, и, в то же время, обеспечивающее возможно малое время нахождения пациента в области магнитного поля, во избежание артефактов от движения и психологического дискомфорта.

Парамагнитное контрастирование осуществлялось с использованием препаратов – комплексов Gd (гадоверсетамид – ТМОптимарк, пр-ва Р-Фарм, или гадотеридол – ТМПпрохэнс, пр-ва Бракко). Препараты вводились внутривенно медленно в дозировке 0,05 ммоль/кг массы тела. Половинная к обычной доза используется в наших исследованиях почек (но не других органов) у пациентов с АГ рутинно потому, что при относительно низких дозировках зависимость между концентрацией препарата в крови и изменениями интенсивности T1-ВИ достаточно близки к линейным [7], и в этом случае соотношение величин ИУ для различных анатомических структур относительно паренхимы почки может позволить оценить величину проницаемости в патологическом очаге относительно величины СКФ. Наряду с визуальным анализом картины МРТ при КУ, определялись

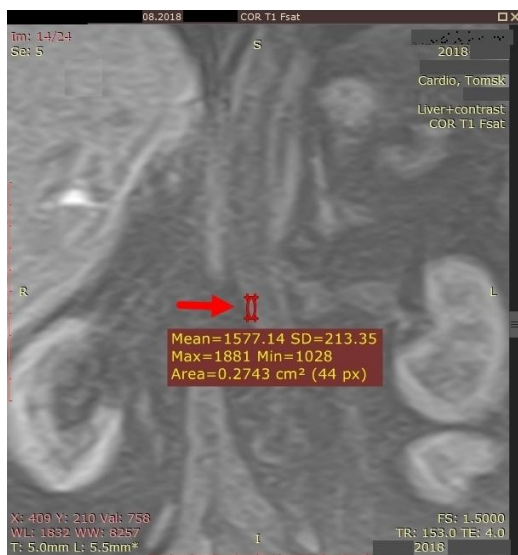


Рис. 2 а (Fig. 2 а)

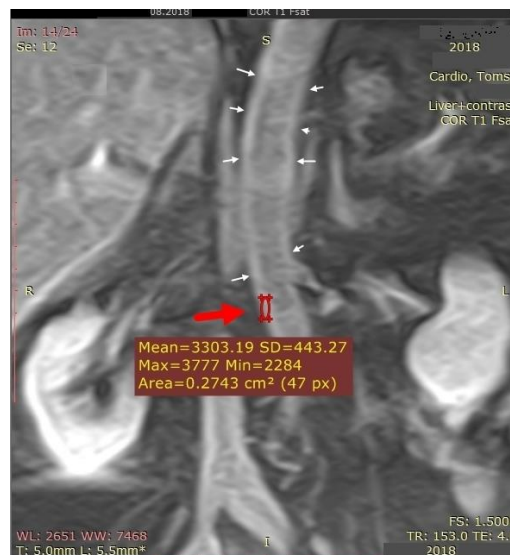


Рис. 2 б (Fig. 2 б)

Рис. 2. МРТ почек, аорты и забрюшинного пространства, T1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани, корональная плоскость. Тот же пациент.

а – T1-ВИ до КУ, б – спустя 9-12 минут после КУ. Стрелками отмечено контраст-индуцированное усиление изображения стенки нисходящей аорты, также показаны типичные участки стенки аорты, по которым определялась интенсивность T1-ВИ и рассчитывался ИУ = (Инт T1КУ)/(Инт T1Исходная). В данном случае ИУ = 3303/1577 = 2,094.

Fig. 2. MRI of the kidneys, aorta and retroperitoneal space, T1-WI with fat suppression, coronal plane. The same patient.

а – T1-WI before contrast enhancement, б – in 9-12 minutes after contrast enhancement. The arrows indicate the contrast-induced enhancement on the image of the descending aorta wall, and also show typical areas of the aortic wall, which were used to determine the intensity of T1-WI and to quantify the index of enhancement, as IE = (Int T1CE)/(Int T1pre-CE). In this patient the IE = 3303/1577 = 2,094.

диаметр и толщина стенки аорты на соответствующих уровнях, рассчитывался для трех удаленных друг от друга на 5-7 мм участков стенки аорты индекс усиления T1-ВИ стенки аорты, как отношение средних интенсивностей на элемент изображения в исследуемом участке стенки аорты: $ИУ = \frac{\text{Инт. T1-ВИ.МРТ} КУ}{\text{Инт. T1-ВИ.МРТ} \text{Исходн}}$, как показано ниже (рис. 2).

На рисунке 2 представлена картина парамагнитного контрастного усиления T1-ВИ почек, аорты и забрюшинного пространства в корональной плоскости, с подавлением сигнала от жировой ткани, у того же пациента, что и на рисунке 1, до КУ (рис. 2 а) и спустя 9-12 минут после КУ (рис. 2 б). Исследование аорты с КУ выполнено за 10 месяцев до развития у этого пациента правостороннего ишемического инсульта. На рис. 2 б отмечено контраст-индуцированное усиление изображения стенки нисходящей аорты (тонкими стрелками). Также хорошо видно выраженное усиление изображения почек, за счет физиологической фильтрации контраста-парамагнетика в корковом слое. Кроме того, отмечен участок стенки, по которому производилось определение интенсивно-

сти T1-ВИ до и после КУ, и затем по этим величинам проводился расчет индекса усиления изображения, как представлено выше.

Все исследования проводились на МР-томографе Toshiba Titan Vantage (пр-ва Toshiba Medical, с индукцией магнитного поля 1,5 Т).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью прикладного статистического пакета Origin 6.1 (OriginLab Inc., Техас), с использованием параметрических и непараметрических критериев.

Результаты.

Как уже было отмечено выше, в разделе «Материалы и методы», пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия у них острого нарушения мозгового кровообращения, развившегося в период трехлетнего наблюдения за ними после проведения РЧА почечных артерий: группу 1 (9 пациентов), у которых ишемический инсульт был, и группу 2 (27 пациентов), у которых он не развился.

Ни один из клинических показателей, обычно используемых для оценки тяжести и стадирования артериальной гипертензии, в этих двух прогностически различных группах

Таблица №3. Показатели артериального давления непосредственно после выполнения РЧА почечных артерий у пациентов с развившимся впоследствии ишемическим нарушением мозгового кровообращения и без него. Как среднее \pm среднеквадратичное отклонение. Достоверность различия p – для межгруппового сравнения.

Группа пациентов Group of patients	Офисное систолическое АД, мм рт. ст. Office systolic AP, mm Hg	Офисное диастолическое АД, мм рт. ст. Office diastolic AP, mm Hg	Суточное систолическое АД, мм рт. ст. 24h systolic AP, mm Hg	Суточное диастолическое АД, мм рт. ст. 24h diastolic AP, mm Hg
1 - Пациенты с инсультом в течение трех лет наблюдения Patients with stroke during 3-years follow-up (n= 9)	132 \pm 15 $p > 0,05$	89 \pm 8 $p < 0,05$	128 \pm 13,6 $p > 0,05$	84 \pm 19 $p > 0,05$
2 - Пациенты без инсульта в течение трех лет наблюдения Patients without stroke during 3-years follow-up (n= 27)	127 \pm 15	78 \pm 11	129 \pm 14,8	76 \pm 15

не различался, в первую очередь – артериальное давление после проведения у них процедуры РЧА (как видно из табл. №3), кроме диастолического АД: у пациентов с инсультом в течение трех лет после РЧА оно было достоверно выше. Прогностических различий по этому показателю не получилось. Также не было межгрупповых различий в других клинических и клинико-биохимических показателях.

Геометрические размеры аорты и толщина аортальной стенки в группах пациентов с развившимся в динамике наблюдения ишемическим инсультом и без него достоверно не отличались. В частности, у этих групп пациентов поперечник просвета аорты на уровне над почечными артериями составлял $22,1 \pm 2,4$ мм (n=9) и $22,8 \pm 2,7$ мм (n = 27) соответственно. Толщина стенки аорты на этом уровне составила у них $3,9 \pm 0,7$ (n=9) и $3,7 \pm 0,8$ (n = 27). Обе группы достоверно отличались от контрольной по толщине стенки аорты, поскольку она составляла у всех контрольных лиц менее 2,7 мм (в среднем $2,2 \pm 0,4$ мм), при диаметре аорты $21,3 \pm 0,9$.

По исследуемому нами показателю – индексу усиления T1-ВИ стенки аорты при МРТ с КУ как маркеру интенсивности неоваскулогенеза – у наших пациентов контрольной группы величины у всех не превышали 1,12 (рис. 3). У пациентов с инсультом, развившимся в течение трехлетнего периода наблюдения после РЧА (n=9), величина индекса усиления составила в среднем $2,12 \pm 0,31$, а у пациентов без инсульта в течение трех лет после РЧА (n=27) индекс усиления был достоверно и существенно меньше: $1,66 \pm 0,19$.

Показатели индивидуального распределе-

ния ИУ у лиц с артериальной гипертензией, в зависимости от развития у них ишемического инсульта в течение трех лет после проведения радиочастотной абляции почечных артерий, представлены на рисунке 3.

Наилучшим образом группы пациентов с инсультом в течение трехлетнего наблюдения и без него разделялись, по данным ROC-анализа, величиной ИУ = 1,82. Чувствительность в выявлении лиц с высоким риском инсульта составила при использовании этого критерия 0,78, а специфичность – 0,93. Достоверной корреляции между величиной индекса усиления и геометрическими размерами поперечника аорты и толщины ее стенки не было выявлено.

Обсуждение.

Данное исследование было выполнено с использованием результатов обследования пациентов, у которых в связи с резистентным характером артериальной гипертензии была проведена РЧА почечных артерий с целью их десимпатизации.

Неоднократные исследования частоты мозговых инсультов у пациентов с АГ, в зависимости от проводимого лечения, показали, что адекватное снижение АД при высокой приверженности пациентов к медикаментозной терапии и при использовании современных антигипертензивных средств, безусловно, обеспечивает значительное снижение частоты мозговых инсультов [1, 17, 18]. Однако снижения частоты нарушений мозгового кровообращения до среднепопуляционных значений у пациентов с АГ даже при достижении целевых значений АД все же не происходит [2, 18]. При резистентной АГ частота мозговых инсультов значительно выше [17].

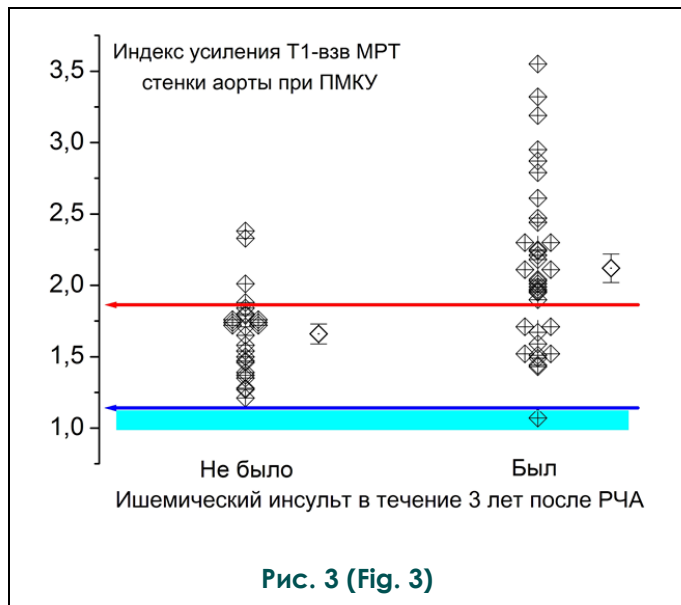


Рис. 3. Диаграмма.

Индивидуальное распределение величин индекса усиления интенсивности T1-ВИ стенки аорты у пациентов с АГ после РЧА почечных артерий, в зависимости от наличия (правый столбец) или отсутствия (левый столбец) у них инсульта в течение трех лет. Представлены значения в группах с АГ у всех пациентов, а рядом – средние по группам. Голубой стрелкой и закрашенной зоной показан диапазон нормальных значений индекса усиления в группе контроля. Красной стрелкой отмечено значение ИУ=1,82, наилучшего разделения групп с инсультом в течение трех лет и без него, по данным ROC-анализа.

Fig. 3. Diagram.

Individual distribution of values of the enhancement index of the T1-WI of the aortic wall, with fat suppression, in patients with hypertension, after the renal artery RFA procedure, depending on the presence (right column) or absence (left column) of an ischemic stroke during three years of follow-up. All values in the groups with AH are presented for all regions of calculation for all patients, and next to them are the average values for the groups. The blue arrow and the shaded area show the range of normal values of the gain index-in the control group, without AG. The red arrow indicates the value of IU=1.82, the best division of groups according to the ROC analysis.

Проведение РЧА, как правило, способствует достоверному снижению АД при резистентной АГ, и данные нашего контингента пациентов (табл. №2, табл. №3) свидетельствуют об этом. Однако снижение артериального давления сопровождается сохраняющейся у пациентов с резистентной АГ высокой частотой развития ишемических нарушений мозгового кровообращения – у 9 из 36 пациентов в течение трех лет наблюдения.

В свое время еще классиками отечественной патофизиологии и терапии – Халатовым С.С., Лангом Г.Ф., Климовым А.Н. [11, 12] отмечалось, что воспаление – поражение стенки крупных сосудов, приводящее к их фиброзу и повышению ригидности, – играет в развитии артериальной гипертензии роль, сравнимую с таковой других патогенетических механизмов формирования артериальной гипертензии.

Прижизненные исследования микроциркуляции аортальной стенки в клинике до появления методов магнитного резонанса с КУ были практически невозможны. После внедрения в массовую практику МРТ головного мозга с КУ [14, 19] было сформулировано, что патологические явления неангиогенеза в медиі крупных и средних артериальных сосудов сочетаются с повышенной проницаемостью гистогематического эндотелиального барьера и пониженной механической прочностью вновь образованных vasa vasorum [6, 20 - 22]. Vasa vasorum являются основным механизмом доставки и накопления парамагнитных контрастных препаратов в стенке аорты и крупных артерий и, в первую очередь, в атеросклеротических бляшках [7, 23]. Факт накопления парамагнитных контрастных препаратов в стенке артерий и аорты и в атеросклеротических бляшках является сегодня уже общепринятым, имеет большое диагностическое значение [9, 15, 16]. Сегодня визуализация механизмов патологической аккумуляции контрастов в структурах стенок сосудов становится возможной и с помощью 320- и 640-рядных мультиспиральных компьютерных томографов с повышенной чувствительностью детекторов [24]. Последствием этих патофизиологических механизмов является прогрессирующее повышение механической жесткости и патологическое снижение эластичности аортальной стенки [25 - 27]. Накопление парамагнитного контрастного препарата в толще стенки патологически пораженной артерии или аорты прямо пропорционально отражает плотность васкуляризации – патологического неангиогенеза [7]. Однако этот эффект именно при АГ был исследован меньше, хотя и было показано, что для такого органа-мишени АГ, как миокард, интенсивность патологического контрастного усиления в области восходящей аорты при МРТ органов грудной клетки с КУ прямо взаимосвязана с риском развития в миокарде очаговых ишемических повреждений [10].

Что касается взаимосвязи мозговых нарушений кровообращения и патологического неоваскулогенеза в стенке аорты и ее ветвей, то известно, что при интенсивном контрастировании бляшки и стенки каротидной артерии вероятность и тяжесть инсульта у таких пациентов достоверно больше [9]. В свою очередь интенсивность накопления парамагнетика в стен-

ке каротидных артерий взаимосвязана с интенсивностью неангиогенеза в стенке дуги аорты [15].

В представленном здесь исследовании удалось показать, что у пациентов с резистентной артериальной гипертензией, даже в условиях максимально эффективно выполненной, судя по снижению АД, РЧА почечных артерий, интенсивность КУ стенки аорты в абдоминальном, механически менее напряженном, чем дуга аорты, участке оказывается прямо взаимосвязана с высокой вероятностью развития мозгового инсульта. Это позволяет говорить о системном характере патологического неангиогенеза в стенке аорты при тяжелых формах АГ.

Ранее было установлено, что РЧА воздействует, в первую очередь, на состояние неангиогенеза в стенке почечных артерий и его местно подавляет, но на пространственно отдаленные от них участки аорты в этом аспекте не влияет [28]. В этой связи, опираясь на представленные результаты, рационально полагать, что у пациентов с резистентной артериальной гипертензией после выполнения адекватной РЧА и достоверного снижения АД, продолжает течь воспалительное поражение аортальной стенки. В результате, при интенсивности этих воспалительных механизмов, развивается с высокой вероятностью ишемическое нарушение мозгового кровообращения. Это, во-первых, указывает на необходимость обсуждать противовоспалительную терапию как необходимый компонент лечения АГ и распространенного атеросклероза, направленный на подавление патологического неангиогенеза в стенке аорты и крупных артерий, для снижения механической жесткости стенки аорты [27, 29]. Во-вторых, необходимо оценивать накопление контраста в стенке аорты у пациентов с тяжелыми формами АГ по данным МРТ с КУ, с целью прогноза и коррекции тактики терапии патологического неангиогенеза. Учитывая, что структуры аорты хорошо визуализируются также и при некардиологических исследованиях с КУ [14], внимание к представленному синдрому контрастирования аортальной стенки и

ее анатомическим характеристикам необходимо и при МРТ с КУ у урологических и нефрологических пациентов.

Ранее, на ограниченном материале, было показано, что такой препарат, как мексидол, приводит к подавлению неангиогенеза и воспалительных механизмов именно в области аортальной стенки и к снижению вероятности ОНМК у пациентов с 1-2 стадиями АГ, без развития резистентности [30]. Однако для уверенного заключения такого рода и, самое главное, подбора оптимальной тактики терапии воспалительного поражения артериальной стенки у пациентов с АГ конечно же потребуются исследования, намного большие по объему и характеру методической организации, возможно, и межцентровые. Однако нельзя не отметить, что использование противовоспалительных препаратов, воздействующих на аортальную стенку у пациентов с резистентной АГ, а, возможно, и у всех пациентов с АГ, патофизиологически обосновано теперь более чем прежде.

Заключение.

Таким образом, усиление интенсивности стенки аорты при МРТ с парамагнитным контрастированием оказывается взаимосвязанным с риском развития мозговых ишемических нарушений у пациентов с резистентной артериальной гипертензией даже при достижении контроля АД путем комбинации адекватной лекарственной терапии и радиочастотной абляции почечных артерий. Это, с одной стороны, открывает возможность более достоверного прогнозирования риска инсульта у таких пациентов, а с другой – ставит в практическую плоскость включение в состав антигипертензивной терапии средств, снижающих активность воспаления и патологического неангиогенеза в аортальной и артериальной стенке.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список Литературы:

1. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е., Константинов В.В., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Лельчук И.Н., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиология артериальной гипертонии в России: результаты федерального мониторинга 2003 - 2010гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (1): 9-13.
2. Трофимова Т.Н., Козлова О.В. Лучевая диагностика 2018 в цифрах и фактах. Лучевая диагностика и терапия. 2019; (3 (10)): 100-102.
3. Косова В.Ю., Медведев И.Н. Современный взгляд на эпидемиологию, патогенез и классификацию артериальной гипертонии. Вестник науки и образования. 2019; 9-1 (63): 87-90.
4. Raffetto JD, Khalil RA. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease. *Biochem Pharmacol.* 2008; 75 (2): 346 - 359.
5. Cai K, Caruthers SD, Huang W, Williams TA, Zhang H, Wickline SA, Lanza GM, Winter PM. MR molecular imaging of aortic angiogenesis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3 (8): 824-32. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.03.012.
6. Багрий А.Э., Шуккина Е.В., Мальцев С.В., Цыба И.Н., Воробьев А.С., Приколота О.А., Цыба Н.Ю., Хоменко М.В. Оценка уровней тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 у больных хронической ишемической болезнью сердца в соче-

тании с сахарным диабетом 2 типа. Университетская клиника. 2015; 11 (1): 42-43.

7. Усов В.Ю., Бобрикова Е.Э., Максимова А.С., Ребенкова М.С., Роговская Ю.В., Белянин М.Л., Плотников М.П., Кузнецов М.С. Неинвазивная оценка микроваскуляризации каротидных бляшек по данным МРТ сонных артерий с парамагнитным контрастным усилением. Сибирский медицинский журнал (Томск). 2016; 31(3): 39-43.

8. Бобрикова Е Э, Щербань Н.В., Ханеев В.Б., Шелковникова Т.А., Буховец И.Л., Плотников М.П., Усов В.Ю. Высокорастворимая контрастированная МРТ в оценке состояния атеросклеротических бляшек брахиоцефальных артерий: взаимосвязь с ишемическими повреждениями мозга. Бюллетень сибирской медицины. 2012; 11 (S1): 18-20.

9. Стразденъ Е.Ю., Шария М.А., Тарарак Э.М., Устюжанин Д.В., Радюхина Н.В. Оценка структуры атеросклеротической бляшки методом магнитно-резонансной томографии с целью определения ее стабильности. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2013; 12 (1) (45): 31-35. DOI: 10.24884/1682-6655

10. Усов В.Ю., Мочула О.В., Рюмишина Н.И., Максимова А.С., Фальковская А.Ю., Ярошевский С.П., Лучич М., Лукьянёнко П.И., Беличенко О.И. Патологический неоваскулогенез стенки аорты как предиктор повреждения миокарда у пациентов с артериальной гипертензией, по данным МР-томографического исследования с контрастным усилением. Терапевт. 2018; (1-2): 17-27.

11. Халатов С.С. Физиологическая эндокринная система и эндокринопатии в свете новой теории природы и происхождения гормональных начал. М., Изд-во МГУ. 1944. 347 с.

12. Климов А Н. Иммунобиохимические механизмы развития атеросклероза. Л. Медицина. 1976. 278 с.

13. Синицын В.Е., Дадвани С.А., Мершина Е.А., Артюхина Е.Г., Бельшева Е.С. Магнитно-резонансная ангиография в диагностике и хирургическом лечении заболеваний брюшной аорты и артерий нижних конечностей. Ангиология и сосудистая хирургия. 2001; (2): 23-29.

14. Терновой С.К., Синицын В.Е. Развитие компьютерной томографии и прогресс лучевой диагностики. Радиология - практика. 2005; (4): 23-29.

15. Максимова А.С., Буховец И.Л., Гусакова А.М., Бобрикова Е.Э., Плотников М.П., Вусик Е.А., Усов В.Ю. МРТ с контрастным усилением в оценке взаимосвязи атеросклеротического поражения сонных артерий и аортальной стенки. Атеросклероз. 2017; 13 (4): 11-16. DOI: 10.15372/ATER20170402

16. Максимова А. С., Синицын В. Е., Лишманов Ю. Б., Усов В. Ю. Магнитно-резонансная томография с парамагнитным контрастным усилением в оценке атеросклеротического поражения аорты и его взаимосвязи с тяжестью повреждения миокарда при инфаркте. Российский кардиологический журнал. 2019; 24 (12): 10-14. doi:10.15829/1560-4071-2019-12-10-14

17. Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Ситкова Е.С. Кардиальная патология у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2019; 34 (3): 53-59.

18. Чазова И.Е., Аксенова А.В., Ощепкова Е.В. Особенности течения артериальной гипертензии у мужчин и женщин (по

данным национального регистра артериальной гипертензии). Терапевтический архив. 2019; 91 (1): 4-12. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000021

19. Беличенко О.И., Дадвани С.А., Абрамова Н.Н., Терновой С.К. МРТ в диагностике цереброваскулярных заболеваний. Видар, М., 1998. 112 с.

20. Winter PM, Morawski AM, Caruthers SD, Fuhrhop RW, Zhang H, Williams TA, Allen JS, Lacy EK, Robertson JD, Lanza GM, Wickline SA. Molecular imaging of angiogenesis in early-stage atherosclerosis with alpha(v)beta3-integrin-targeted nanoparticles. Circulation. 2003; 108 (18): 2270 - 2274.

21. Amin M, Pushpakumar S, Muradashvili N, Kundu S, Tyagi SC, Sen U. Regulation and involvement of matrix metalloproteinases in vascular diseases. Front Biosci (Landmark Ed). 2016; 21: 89-118. doi: 10.2741/4378.

22. Xiao W, Jia Z, Zhang Q, Wei C, Wang H, Wu Y. Inflammation and oxidative stress, rather than hypoxia, are predominant factors promoting angiogenesis in the initial phases of atherosclerosis. Mol Med Rep. 2015; 12 (3): 3315 - 3322. doi: 10.3892/mmr.2015.3800.

23. Бобрикова Е.Э. Контрастирование коронарных атеросклеротических поражений при МРТ - исследовании сердца. Медицинская визуализация. 2013; (3): 21-27.

24. Серова Н.С., Кондрашина О.С., Кондрашин С.А. Объемная динамическая 640-срезовая компьютерная томография коронарных артерий. Медицинская визуализация. 2018; 22 (4): 32-39. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-4-32-39.

25. Протасов К.В., Дзизинский А.А., Синкевич Д.А. Жесткость периферических артерий и ремоделирование миокарда при различных вариантах артериальной гипертензии. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2007; (2): 140-141.

26. Овсянникова В.В., Минаков Э.В. Сравнительная оценка жесткости аорты методами объемной компрессионной осциллометрии и объемной сфигмографии. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2014; 13 (2): 317-321.

27. Karwowski W., Naumnik B., Szczerpański M., Myśliwiec M. The mechanism of vascular calcification – a systematic review. Med. Sci. Monit., 2012; 18 (1): RA1-11. DOI: 10.12659/msm.882181

28. Рюмишина Н.И., Баев А.Е., Фальковская А.Ю., Лишманов Ю.Б., Усов В.Ю. МРТ сосудистой стенки с парамагнитным контрастным усилением в оценке терапевтического воздействия радиочастотной абляции симпатических сплетений почечных артерий при лечении резистентной артериальной гипертензии Медицинская визуализация. 2019; 23 (1): 56-64. DOI: 10.24835/1607-0763-2019-1-56-64

29. Dudenbostel T, Glasser SP. Effects of antihypertensive drugs on arterial stiffness. Cardiol Rev. 2012; 20 (5): 259-63. doi: 10.1097/CRD.0b013e31825d0a44.

30. Усов В.Ю., Плотников М.П., Дель О.А., Мордовин В.Ф., Беличенко О.И., Замощина Т.А. МР-томография аортальной стенки с парамагнитным контрастным усилением в оценке эффективности длительного применения мексидола при атеросклерозе аорты. Вестник новых медицинских технологий. 2018; 25 (1): 125-132. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-15973.

References:

1. Oganov R.G., Timofeeva T.N., Koltunov I.E., Konstantinov V.V., Balanova Yu.A., Kapustina A.V., Lelchuk I.N., Shalnova S.A., Deev A.D.. Arterial hypertension epidemiology in Russia; the results of 2003-2010 federal monitoring. *Cardiovascular therapy and prophylaxis*. 2011; 10(1): 9-13.
2. Trofimova T.N., Kozlova O.V. *Radiology in Saint-Petersburg – 2018. Diagnostic radiology and therapy*. 2019; (3 (10): 100-102 (in Russian).
3. Kosova V. Yu., Medvedev I. N. Modern view on epidemiology, pathogenesis and classification of arterial hypertension. *Herald of Science and Education*. 2019; 9-1(63): 87-90 (in Russian).
4. Raffetto JD, Khalil RA. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease. *Biochem Pharmacol*. 2008; 75(2): 346 - 359.
5. Cai K, Caruthers SD, Huang W, Williams TA, Zhang H, Wickline SA, Lanza GM, Winter PM. MR molecular imaging of aortic angiogenesis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010 Aug;3(8):824-32. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.03.012.
6. Bagriy A.E., Shchukina E.V., Maltsev S.V., Tsyba I.N., Vorobev A.S., Prikolota O.A., Tsyba N.Y., Homenko M.V. Assessment of levels of tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in patients with chronic ischemic heart disease combined with type 2 diabetes mellitus. *University clinics*. 2015; 11(1): 42-43 (in Russian).
7. Ussov W.Yu., Bobrikova E.E., Maksimova A.S., Rebenkova M.S., Rogovskaya Yu.V., Belyanin M.L., Plotnikov M.P., Kuznetsov M.S. Noninvasive quantification of microvascular density in carotid plaques using MRI with paramagnetic contrast enhancement. *Siberian Medical Journal(Tomsk)*. 2016; 31(3): 39-43 (in Russian).
8. Bobrikova E.E., Shcherban N.V., Haneev V.B., Schelkovnikova T.A., Bukhovets I.L., Plotnikov M.P., Usov W.Yu. High-resolution contrast-enhanced MRI in evaluation of condition of atherosclerotic plaques of brachiocephal arteries : relationship to ischemic brain damage. *Bulletin of Siberian medicine*. 2012; 11(S1): 18-20 (in Russian).
9. Strazden E. Yu., Shariya M. A., Tararak E. M., Ustyuzhanin D. V., Radyukhina N. V. Assessment of atherosclerotic plaques by magnetic resonance imaging to determine its stability. Regional blood flow and microcirculation. 2013; 12, 1 (45): 31-35. DOI: 10.24884/1682-6655 (in Russian).
10. Ussov W. Yu., Mochula O.V., Ryumshina N.I., Maksimova A.S., Falkovskaya A. Yu., Yaroshevsky S.P., Lucich M., Lukyanenok P.I., Belichenko O.I. Abnormal neovasculogenesis of aortic wall as predictor of myocardial injury in patients with arterial hypertension, according to the contrast-enhanced MRI data. *Terapevt*. 2018; (1-2): 17-27 (in Russian).
11. Halatov S.S., Physiologic endocrine system and eocrinopathies in light of new theory of nature and of origin of hormonal primaries. Moscow., Moscow University Publ. 1944. 347 p. (in Russian).
12. Klimov A N. Immunobiochemical mechanisms of development of atherosclerosis. Leningrad. Meditsina. 1976. 278 p. (in Russian).
13. Sinitsyn V.E., Davvani S.A., Mershina E.A., Artyukhina E.G., Belysheva E.S. Magnetic resonance angiography in diagnosis and surgical treatment of diseases of abdominal aorta and lower limbs arteries. *Angiology and vascular surgery*. 2001; (2): 23-29 (in Russian).
14. Ternovoi S.K., Sinitsyn V.E. Development of computed tomography and progress of diagnostic radiology. *Radiologia-Praktika*. 2005; (4): 23-29 (in Russian).
15. Maksimova A.S., Bukhovets I.L., Gusakova A.M., Bobrikova E.E., Plotnikov M.P., Vusik E.A., Usov V.Yu. Contrast-enhanced MRI in the assessment of the relationships of atherosclerotic lesions of carotid arteries and aortic wall. *Atherosclerosis*. 2017; 13(4): 11-16. DOI: 10.15372/ATER20170402 (in Russian).
16. Maksimova A. S., Sinitsyn V. E., Lishmanov Yu. B., Ussov W. Yu. Contrast enhanced magnetic resonance imaging in assessment of aortic atherosclerosis and its relation to severity of myocardial injury due to infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2019; 24 (12): 10-14 doi:10.15829/1560-4071-2019-12-10-14 (in Russian).
17. Mordovin V.F., Ripp T.M., Sitkova E.S. Cardiac pathology in patients with resistant hypertension. *Siberian medical journal (Tomsk)*. 2019; 34 (3): 53-59 (in Russian).
18. Chazova I.E., Aksenova A.V., Oschepkova E.V. Clinical features of arterial hypertension in men and women (according to the National Registry of Arterial Hypertension). *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (1): 4–12. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000021 (in Russian).
19. Belichenko O.I., Davvani S.A., Abramova N.N., Ternovoy S.K. MRI in diagnosis of cerebrovascular diseases. *Vidar Publ., Moscow*. 1998. 112 P. (in Russian).
20. Winter PM, Morawski AM, Caruthers SD, Fuhrhop RW, Zhang H, Williams TA, Allen JS, Lacy EK, Robertson JD, Lanza GM, Wickline SA. Molecular imaging of angiogenesis in early-stage atherosclerosis with alpha(v)beta3-integrin-targeted nanoparticles. *Circulation*. 2003; 108 (18): 2270-2274.
21. Amin M, Pushpakumar S, Muradashvili N, Kundu S, Tyagi SC, Sen U. Regulation and involvement of matrix metalloproteinases in vascular diseases. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2016; 21: 89-118. doi: 10.2741/4378.
22. Xiao W, Jia Z, Zhang Q, Wei C, Wang H, Wu Y. Inflammation and oxidative stress, rather than hypoxia, are predominant factors promoting angiogenesis in the initial phases of atherosclerosis. *Mol Med Rep*. 2015; 12(3): 3315-3322. doi: 10.3892/mmr.2015.3800.
23. Bobrikova E.E. Contrast Paramagnetic Enhancement of Coronary Atherosclerotic Lesions as Extension of MRI Study of the Heart. *Medical Vizualization (Moscow)*. 2013; (3): 21-27 (in Russian).
24. Serova N.S., Kondrashina O.S., Kondrashin S.A. Volumetric dynamic 640-slice CT of coronary arteries. *Medical Visualization*. 2018; 22 (4): 32–39. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-4-32-39 (in Russian).
25. Protasov K.V., Dzizinskiy A.A., Sinkevich D.A. Rigidity of peripheral arteries and remodelling of myocardium in various types of arterial hypertension. *Proceedings of the Saint-Petersburg I.I.Mechnikov State medical Academy*. 2007; (2); 140-141 (in Russian).
26. Ovsyannikova V.V., Minakov E.V. Comparative assessment of aortic stiffness using methods of compression oscillometry and volume sphygmography. *Systemic analysis and control in biomedical systems*. 2014; 13 (2): 317-321 (in Russian).
27. Karwowski W., Naumnik B., Szczepański M., Myśliwiec M.

The mechanism of vascular calcification – a systematic review. Med. Sci. Monit. 2012; 18 (1): RA1-11. DOI: 10.12659/msm.882181

28. Ryumshina N.I., Baev A.E., Falkovskaya A.Yu., Lishmanov Yu.B., Ussov W.Yu. MRI with paramagnetic contrast enhancement of the arterial vascular wall in follow-up control of therapeutic effect in resistant arterial hypertension treated with radiofrequency ablation of sympathetic plexus of the renal arteries. *Medical Visualization. 2019; 23 (1): 56-64. DOI: 10.24835/1607-0763-2019-1-56-64*

29. Dudenbostel T, Glasser SP. Effects of antihypertensive drugs on arterial stiffness. *Cardiol Rev. 2012; 20 (5): 259-63. doi: 10.1097/CRD.0b013e31825d0a44.*

30. Ussov W.Yu., Plotnikov M.P., Del O.A., Mordovin V.F., Belichenko O.I., Zamoshchina T.A. Contrast-enhanced MRI of the aortic wall in the evaluation of efficiency of ethyl-methyl-hydroxypyridine succinate (Mexidol) long-term use to prevent aortic atherosclerosis progression. *Journal of new medical technologies. 2018; 25 (1): 125-132. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-15973 (in Russian).*