

На правах рукописи

Зюбанова Ирина Владимировна

**Отдаленные результаты ренальной денервации у пациентов с резистентной  
артериальной гипертензией**

14.01.05 – кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Томск-2017

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

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор Мордовин Виктор Федорович

**Официальные оппоненты:**

**Смирнова Ирина Николаевна**

доктор медицинских наук,  
филиал «Томский НИИ курортологии и  
физиотерапии ФГБУ Сибирский Федеральный  
научно-клинический центр ФМБА России,  
г. Томск, терапевтическое отделение,  
руководитель

**Долгалева Игорь Владимирович**

доктор медицинских наук, профессор,  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования «Сибирский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
кафедра факультетской терапии с курсом  
клинической фармакологии, профессор  
кафедры

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Новосибирск

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_\_ года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г.Томск, ул.Киевская 111а Научно-исследовательский институт кардиологии

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

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_\_ года

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук,  
профессор

Ворожцова  
Ирина Николаевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

Артериальная гипертензия (АГ) вносит наибольший вклад в заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых причин во всем мире [Organization W.H., 2009]. По данным Всемирной организации здравоохранения, Российская Федерация занимает первое место по уровню смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди европейских стран [Органов Р.Г. и др., 2012]. Заболеваемость АГ в нашей стране достигает 40% [Шальнова С.А. и др., 2008], а в Томске эти показатели даже превышают средние по России [Чазова И.Е. и др., 2013].

Несмотря на все усилия по выявлению факторов риска и разработке профилактических программ, заболеваемость артериальной гипертензией во всем мире неуклонно растет, являясь причиной снижения трудоспособности, инвалидизации и смертности взрослого населения.

Особенно серьезную проблему в последние годы представляет все большее количество случаев развития резистентности АГ к лечению, несмотря на наличие огромного количества фармакологических препаратов для снижения артериального давления (АД). АГ считается резистентной, если на фоне приема трех и более антигипертензивных препаратов, включая диуретик, в максимальных либо максимально переносимых дозах не удается достичь целевых уровней АД [Calhoun D.A. et al., 2008].

На сегодняшний день уровень распространенности резистентной артериальной гипертензии точно не известен. По данным разных авторов она варьирует в пределах 9 – 35% всех больных с гипертонической болезнью (ГБ) [Calhoun D.A. et al., 2008; Egan B.M. et al., 2011; de la Sierra A. et al., 2011]. Точные причины ее формирования также не определены. К факторам риска развития резистентной АГ относят старший возраст, женский пол, более высокий уровень систолического АД, наличие метаболических нарушений (ожирение, сахарный диабет (СД) 2-го типа), а также поражение органов-мишеней в виде гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [Calhoun D.A. et al., 2008; Gupta A.K. et al., 2011; Daugherty S.L. et al., 2012]. Многократно показана ведущая роль повышения тонуса симпатической нервной системы (СНС) в формировании резистентности АГ к лечению [Tsioufis C. et al., 2011].

Сохранение высоких цифр АД на фоне адекватной терапии сопряжено с высочайшим сердечно-сосудистым риском [Doroszko A. et al., 2016], почти в 1,5 раза превышающим таковой при контролируемом течении АГ. В связи с этим больные, страдающие резистентной к терапии формой АГ, нуждаются в активном, даже агрессивном лечении. Некоторые исследования констатировали эффективность назначения спиронолактона в качестве четвертого препарата для лечения резистентной гипертензии [de Souza F. et al., 2010; Rosa J. et al., 2016; Oliveras A. et al., 2016]. Однако и этого далеко не всегда бывает достаточно для достижения целевых уровней артериального давления; кроме того, с назначением большого количества препаратов резко снижается приверженность пациентов к терапии [Daugherty S.L. et al., 2012].

На сегодняшний день активно развиваются новые интервенционные способы лечения артериальной гипертензии: симпатическая денервация почек, стимуляция каротидного синуса, наложение подвздошного артериовенозного шунта, абляция каротидных телец и др. Наибольшее развитие получили методы воздействия на симпатический отдел нервной системы.

Гиперсимпатикотония сопутствует большинству провоцирующих АГ состояний, таких как ожирение, гиперинсулинемия, синдром обструктивного апноэ сна [Manolis A.J.

et al., 2014]. При регионарном повышении тонуса СНС в почках происходит нарушение функции длительной регуляции АД: повышение канальцевой реабсорбции натрия, задержка воды, повышение выделения ренина и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также уменьшение почечного кровотока за счет спазма артериол и снижения скорости клубочковой фильтрации.

Метод транскатетерной радиочастотной абляции (РЧА) почечных артерий в значительном количестве исследований доказал свою эффективность и безопасность [Gulati V. et al., 2013], однако, механизмы терапевтической эффективности процедуры и сроки их реализации требуют дальнейшего изучения.

На сегодняшний день имеются лишь единичные сообщения зарубежных авторов о длительном сохранении антигипертензивного эффекта ренальной денервации [Krum H. et al., 2014]. При этом абсолютно не изученными остаются изменения уровней компонентов РААС после катетерного лечения. В частности, в литературе встречаются противоречивые данные относительно изменений концентраций ренина и альдостерона в ближайшие сроки после вмешательства [Ahmed H. et al., 2012; Ewen S. et al., 2015; Ezzahti M. et al., 2014; Wang L. et al., 2013], отдаленная динамика этих гормонов, а также уровня мозгового натрийуретического пептида (brain natriuretic peptide, BNP) не описана. Также неясным остается влияние оперативного лечения на динамику содержания в крови других биохимических показателей, вовлеченных в патогенез повреждения органов-мишеней при артериальной гипертензии. Данные об изменениях концентраций матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), а также адипоцитокинов после инвазивного лечения на протяжении длительного периода наблюдения отсутствуют.

### **Цель работы**

Изучить отдаленную антигипертензивную эффективность ренальной денервации и динамику биохимических показателей, вовлеченных в процесс регуляции артериального давления, у пациентов с резистентной артериальной гипертензией по данным двухлетнего проспективного наблюдения.

### **Задачи исследования**

1. Изучить динамику и степень выраженности снижения АД под влиянием ренальной денервации у больных с резистентной АГ на протяжении длительного, до двух лет, периода наблюдения.
2. Выявить особенности динамики содержания в крови металлопротеиназ-2 и 9, тканевого ингибитора металлопротеиназ-1, высокочувствительного С-реактивного белка, мозгового натрийуретического пептида, лептина в зависимости от антигипертензивной эффективности процедуры.
3. Определить уровни содержания в крови ренина и альдостерона, изучить динамику этих показателей в течение двух лет после ренальной денервации и их взаимосвязи с регрессом АГ.
4. Установить клинко-биохимические показатели, ассоциированные с понижением уровня артериального давления в динамике двухлетнего наблюдения после ренальной денервации.

### **Научная новизна**

Впервые изучены отдаленные результаты симпатической денервации почечных артерий у пациентов с резистентной АГ. Установлено увеличение процента респондеров ренальной денервации в отдаленные сроки наблюдения, а также возможность появления значимого антигипертензивного эффекта впервые через один и два года после оперативного лечения. Обнаружено, что предиктором длительного, до двух лет,

сохранения терапевтического эффекта является степень исходного повышения артериального давления. Отмечено, что в группе пациентов с выраженным и длительным снижением АД после РЧА почечных артерий преобладали больные женского пола с более высоким индексом массы тела. Показано, что одним из возможных механизмов длительного антигипертензивного действия эндоваскулярного лечения АГ является снижение уровня ренина, наиболее выраженное через один год после вмешательства, и альдостерона, прогрессирующее ко второму году наблюдения. Установлено прогрессирующее повышение натрийуреза в динамике двухлетнего наблюдения после денервации почек. Зарегистрированы исходно более низкие уровни содержания катехоламинов в суточной моче у нереспондеров, а в особенности у пациентов с отсутствием антигипертензивного эффекта на всех сроках наблюдения после РЧА. У данной подгруппы больных также отмечен исходно более низкий уровень EIA фрагмента BNP по сравнению с остальными пациентами. Впервые описаны изменения концентраций в крови матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в динамике после катетерного лечения АГ. Выявлено снижение уровня высокочувствительного С-реактивного белка после денервации почек, свидетельствующее об уменьшении выраженности системных воспалительных реакций у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. Показано повышение концентраций лептина в динамике наблюдения после РЧА почечных артерий у пациентов вне зависимости от массы тела.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Выявлены клинические признаки и особенности биохимических изменений, ассоциированные со снижением АД под влиянием ренальной денервации. Учет этих показателей в клинической практике позволит более четко определить показания к проведению данной процедуры, улучшит возможности прогнозирования ее результатов и отбора больных, а, следовательно, повысит эффективность использования эндоваскулярного лечения резистентной АГ в практическом здравоохранении.

### **Методология и методы исследования**

Методологической базой проведения исследования послужили труды зарубежных авторов в области разработки и изучения новых инвазивных методик лечения резистентной к фармакотерапии АГ, а также собственный значительный опыт отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ, где активно изучаются различные аспекты проведения ренальной денервации для лечения данной категории пациентов.

Для выполнения поставленных задач отбирались пациенты с резистентной к терапии артериальной гипертензией для проведения симпатической денервации почечных артерий и оценки эффективности антигипертензивного действия процедуры в течение длительного, до двух лет, периода наблюдения. Кроме того, изучалась динамика различных биохимических показателей для понимания механизмов снижения артериального давления и выявления дополнительных эффектов вмешательства.

Все больные прошли стандартный объем клинических, лабораторных и инструментальных исследований, в том числе суточное мониторирование АД, определение биохимических маркеров в крови и суточной моче исходно, через 6 мес., 1 и 2 года после операции. Ренальная денервация осуществлялась в отделении рентгенхирургических методов диагностики и лечения НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН. Результаты исследования обработаны с использованием современных методов статистического анализа, позволяющих получить достоверные результаты.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Проведение ренальной денервации обеспечивает достоверное снижение АД, сохраняющееся, а у части больных становящееся более выраженным, через два года после вмешательства.
2. После проведения ренальной денервации наблюдается прогрессирующее снижение уровня высокочувствительного С-реактивного белка в течение двух лет.
3. Антигипертензивная эффективность симпатической денервации почек не зависит от степени выраженности сосудистого фиброза, определяемого по уровню концентраций в крови матриксных металлопротеиназ-2, 9 и их ингибитора ТИМП-1.
4. Антигипертензивное действие процедуры в отдаленные сроки ассоциировано со снижением уровней ренина и альдостерона и возрастанием натрийуреза.

### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

При выполнении работы использовались современные методы инструментальной и лабораторной диагностики. Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется репрезентативным объемом выборки обследованных ( $n=77$ ) с использованием современных методов исследования и статистической обработки. Статистическая обработка полученных данных производилась с мощностью пакета прикладных программ STATISTICA 10,0. Гипотеза о гаусовском распределении проверялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. В случае нормального распределения выборки данные представлялись в виде среднего значения со среднеквадратичным отклонением ( $M \pm SD$ ), а сравнение данных в таких выборках – с помощью t-критерия Стьюдента. При отсутствии согласия с нормальным законом распределения данные представлялись в виде медианы и межквартильного размаха ( $Me [LQ; UQ]$ ), для определения достоверности межгрупповых различий использовался тест Манна-Уитни, для оценки динамики показателей – тест знаков. Оценка корреляционных связей осуществлялась с использованием рангового коэффициента Спирмена. Статистическая значимость различий в частоте появления качественных признаков в группах оценивалась с помощью критерия  $\chi^2$ . Во всех процедурах статистического анализа различия величин оценивались как значимые при  $p < 0,05$ .

Выбор методов исследования соответствует поставленным задачам. Сделанные Зюбановой И.В. выводы закономерно исходят из полученных данных, адекватно отражают содержание диссертации.

### **Апробация материалов диссертации**

Материалы диссертации доложены и обсуждены:

1. на III Международном конгрессе «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней» (Санкт-Петербург, 2015);
2. Конгрессе Здрав-2015 (Томск, 2015);
3. XVI Ежегодном научно-практическом семинаре молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии» с Конкурсом молодых ученых (Томск, 2016);
4. 26-м Европейском конгрессе по артериальной гипертензии и кардиоваскулярной профилактике (Париж, 2016);
5. 26-м собрании международного общества по артериальной гипертензии (Сеул, 2016);
6. Конгрессе Европейского общества кардиологов (Рим, 2016);
7. VII международном конгрессе «КАРДИОЛОГИЯ НА ПЕРЕКРЕСТКЕ НАУК» совместно с XI Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому

ультразвуку, XXIII ежегодной научно–практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» (Нижний Новгород, Тюмень, 2016).

8. Всероссийской мемориальной конференции с международным участием памяти академика РАМН В.В. Пекарского совместно с XVII Ежегодным научно-практическим семинаром молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии» и Конкурсом молодых ученых (Томск, 2017).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Основные результаты диссертационной работы по применению ренальной денервации у пациентов с резистентной АГ, а также отбору больных для инвазивного лечения, внедрены в клиническую практику отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН и могут быть использованы в других отделениях и клинических центрах, занимающихся проблемой лечения АГ, резистентной к фармакотерапии, с помощью эндоваскулярного лечения.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 4 статьи в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 13 – в тезисах и материалах международных, всероссийских и регионарных конференций.

### **Личный вклад автора**

Курация и выполнение клинического обследования пациентов, включая суточное мониторирование АД, на всех этапах наблюдения, анализ и обобщение полученных данных, анализ данных литературы по теме диссертации, статистическая обработка материала и написание всех глав диссертации выполнено лично автором.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 163 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и указателя литературы, включающего 212 источников, из них 29 отечественных и 183 иностранных. Работа содержит 37 таблиц и 17 рисунков.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Набор клинического материала проводился на базе отделения артериальных гипертензий (руководитель – д-р мед. наук, профессор Виктор Федорович Мордовин) НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН (директор – академик РАН Сергей Валентинович Попов).

В исследование включено 77 пациентов, 46 женщин и 31 мужчина с гипертонической болезнью II–III стадии. Средний возраст составил 67 [51; 62] лет, средний стаж АГ – 20 [12; 32] лет, уровень артериального давления 157 [147; 168] / 92 [79; 99] мм рт. ст., среднее количество постоянно принимаемых антигипертензивных препаратов – 4,2±0,9 (таблица 1). Критерием включения был уровень среднесуточного АД 140/90 мм рт. ст. и выше на фоне приема трех и более антигипертензивных препаратов, один из которых диуретик. Все пациенты подписывали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были симптоматический характер АГ, нарушение функции почек 4–5-й стадии, невозможность выполнения вмешательства на почечных артериях по причине

выраженного атеросклероза / анатомических особенностей, а также высокий риск осложнений вследствие тяжелой сопутствующей патологии либо анафилактических реакций на рентген-контрастные препараты в анамнезе.

Диагноз АГ, резистентной к медикаментозной терапии, устанавливался на основании данных анамнеза, физикального обследования, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования (согласно рекомендациям Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов от 2013 года).

Таблица 1 – Исходная клиническая характеристика обследованных пациентов (M±SD; Me [LQ; UQ])

| Показатель                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Абсолютное количество пациентов | % отношение |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------|
| Всего больных                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 77                              | 100         |
| Мужчины / женщины                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 31 / 46                         | 40 / 60     |
| Возраст, годы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 67 [51; 62]                     |             |
| Стаж АГ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 20 [12;32]                      |             |
| Стадия ГБ: I                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0                               | 0           |
| II                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 32                              | 41,6        |
| III                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 45                              | 58,4        |
| Количество постоянно принимаемых антигипертензивных препаратов                                                                                                                                                                                                                                                                 | 4,2±0,9                         |             |
| СД 2 типа                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 36                              | 46,8        |
| НТГ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 8                               | 10,4        |
| Курение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 18                              | 23,4        |
| Дислипидемия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 53                              | 68,8        |
| ИМТ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 33,9 [31,0; 37,2]               |             |
| Избыток массы тела                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 13                              | 16,9        |
| Ожирение I степени                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 31                              | 40,3        |
| II степени                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 18                              | 23,4        |
| III степени                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 11                              | 14,3        |
| Абдоминальное ожирение                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 63                              | 81,8        |
| ГЛЖ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 67                              | 87,0        |
| Атеросклероз сонных артерий                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 64                              | 83,1        |
| Утолщение комплекса интима-медия >0,9 мм                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 3                               | 3,9         |
| ИБС                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 32                              | 41,6        |
| ОИМ в анамнезе                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2                               | 2,6         |
| ОНМК в анамнезе                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 9                               | 11,7        |
| Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний                                                                                                                                                                                                                                                                        | 27                              | 35,1        |
| Примечание – АГ – артериальная гипертензия; ГБ – гипертоническая болезнь; СД – сахарный диабет 2 типа; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; ИМТ – индекс массы тела; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения |                                 |             |

Каждый пациент получал индивидуально подобранную схему антигипертензивных препаратов в количестве три и более, в 100% случаев включавшую диуретик. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента либо блокаторы рецепторов ангиотензина получали 98,7% больных, более половины получали также β-адреноблокаторы (77,9%) и антагонисты кальция (76,6%). Препараты центрального

действия и  $\alpha$ -блокаторы получали 22,1 и 10,4% соответственно. Антагонист альдостероновых рецепторов спиронолактон исходно получали 31,2% пациентов. После предварительного отбора, включавшего консультативный прием, анализ медицинской документации, сбор анамнеза и физикальный осмотр, всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД). При подтверждении наличия АГ, резистентной к медикаментозной терапии, пациенты подписывали информированное согласие и включались в исследование (рисунок 1). Далее осуществлялось полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, после чего выполнялась радиочастотная симпатическая денервация почечных артерий эндокардиальным катетером либо системой Symplicity со средним количеством радиочастотных воздействий  $13,4 \pm 1,8$ . Через 1 месяц после оперативного лечения проводилось СМАД. Через 6 месяцев, 1 и 2 года – полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование.

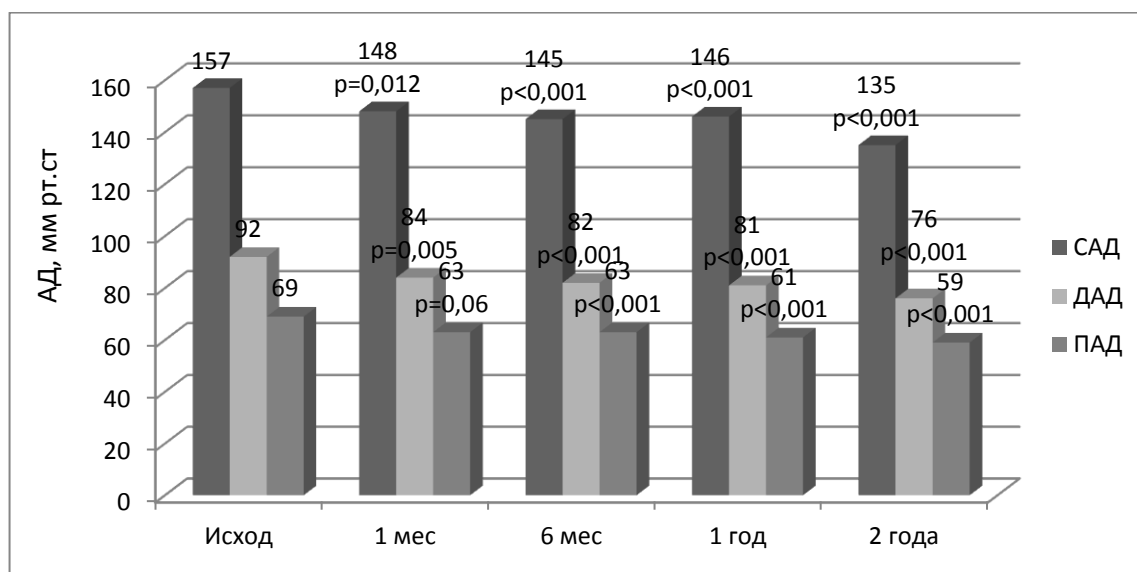


Рисунок 1 – Динамика уровней среднесуточного систолического, диастолического и пульсового АД. Уровень статистической значимости  $p$  указан для сравнения показателя с исходным значением

### Методы исследования

Наряду с общеклиническими, всем пациентам выполнялись дополнительные лабораторные и инструментальные методы исследования. Количественное определение биохимических показателей осуществлялось методом иммуноферментного анализа согласно инструкциям производителей.

- Уровень ренина определяли наборами для определения активного ренина в сыворотке и плазме IBL International (Германия); нормальными считались значения, не превышающие 31,2 пг/мл; уровень альдостерона – наборами DBC (Канада); нормальный диапазон 25–315 пг/мл.

- BNP фрагмент EIA и уровень высокочувствительного С-реактивного белка определяли наборами Biomerica (Германия). Медиана BNP у здоровых лиц составляет 0,392 нмоль/л; нормальный уровень СРБ – 0,068–8,2 мг/л.

- Уровень металлопротеиназы 2 (ММП-2) определяли наборами производства R&D Systems (США), уровень металлопротеиназы 9 (ММП-9) и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 (ТИМП-1) – affymetrix eBioscience (США); диапазон нормальных

значений для ММП-2 составляет 139–365 нг/мл, для ММП-9 – 2–139,4 нг/мл, для ТИМП-1 – 11–743 нг/мл.

- Уровни лептина определяли наборами Mediagnost (Германия); диапазон нормальных значений: 2,0–5,6 нг/мл для мужчин и 3,7–11,1 для женщин.

- В суточной моче, собираемой пациентами в течение 24 ч, определяли ионы натрия количественным методом на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab. Диапазон нормальных значений составлял 40–220 ммоль/сут.

- Суточное мониторирование АД выполнялось системой полностью автоматического измерения артериального давления АВРМ-04 (Meditech, Венгрия), основанной на осциллометрическом методе. Исследование проводилось на плечевой артерии одной руки в течение 24 ч с интервалом в 15 мин днем и 30 мин в ночное время. Каждое измерение АД сопровождалось измерением ЧСС. Во время проведения СМАД пациенты принимали все назначенные антигипертензивные препараты в обычном режиме, вели привычный образ жизни без какого-либо ограничения физической активности. В исследование включались протоколы СМАД с процентом успешных измерений более 80.

**Ренальная денервация** проводилась в отделении рентгенхирургических методов диагностики и лечения НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН эндокардиальным катетером либо системой Symplicity билатерально с доступом через бедренную артерию со средним суммарным количеством радиочастотных воздействий  $13,4 \pm 1,8$ .

**Статистическая обработка** полученных данных производилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10,0. Гипотеза о гаусовском распределении проверялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. В случае нормального распределения выборки данные представлялись в виде среднего значения со среднеквадратичным отклонением ( $M \pm SD$ ), а сравнение данных в таких выборках – с помощью t-критерия Стьюдента. При отсутствии согласия с нормальным законом распределения данные представлялись в виде медианы и межквартильного размаха ( $Me [LQ; UQ]$ ), для определения достоверности межгрупповых различий использовался тест Манна-Уитни, для оценки динамики показателей – тест знаков. Оценка корреляционных связей осуществлялась с использованием рангового коэффициента Спирмена. Статистическая значимость различий в частоте появления качественных признаков в группах оценивалась с помощью критерия  $\chi^2$ . Во всех процедурах статистического анализа различия величин оценивались как значимые при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Динамика показателей суточного мониторирования артериального давления на различных сроках после ренальной денервации у больных с резистентной АГ**

Через 1 и 6 мес после вмешательства всем больным проводилось суточное мониторирование АД, где подтверждалась клиническая эффективность оперативного лечения. Зарегистрировано статистически значимое снижение уровня систолического АД (САД) ( $p=0,012$ ) и диастолического АД (ДАД) ( $p=0,005$ ) через 1 мес и САД, ДАД и пульсового АД (ПАД) ( $p<0,001$ ) через 6 мес. Далее была проведена оценка отдаленных результатов. Через 1 год после денервации почек было обследовано 68 пациентов и получены данные о сохранении антигипертензивного эффекта у большинства из них. Снижение САД, ДАД и ПАД по сравнению с исходным являлось значимым ( $p<0,001$ ). Через 2 года обследовано 46 пациентов. Также выявлено снижение уровней САД, ДАД и

ПАД по сравнению с исходными ( $p<0,001$ ), кроме того, отмечалась тенденция к снижению уровней САД и ДАД ( $p>0,05$ ) и снижение ПАД ( $p<0,001$ ) по сравнению с годовыми результатами (рисунок 1). Нормализации артериального давления достигли 39% больных, обследованных через 6 месяцев, 35%, обследованных через год, и 53,8% - через 2 года после вмешательства.

Как видно на рисунке 2, снижение уровней САД, ДАД и ПАД не просто сохраняется, но даже становится более выраженным в отдаленные сроки после симпатической денервации почечных артерий.

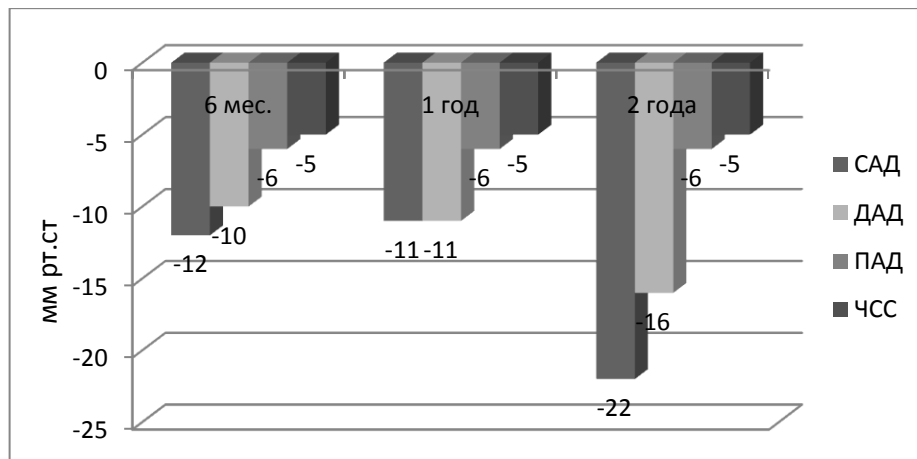


Рисунок 2 – Динамика уровней артериального давления и ЧСС в отдаленные сроки после ренальной денервации

Несмотря на значимое снижение артериального давления в среднем по группе обследованных пациентов, у части из них инвазивная процедура оказалась не эффективной: АД не снижалось, либо снижалось совсем незначительно. Взяв условный «порог эффективности» оперативного лечения в виде снижения систолического АД на 10 мм рт. ст. и более, проанализировано процентное соотношение респондеров (у которых давление снижалось) и нереспондеров (у которых оно не снижалось либо снижалось менее чем на 10 мм рт. ст.) на каждом из сроков наблюдения.

Через 1 месяц после ренальной денервации значимый антигипертензивный эффект наблюдался у 48% больных. Через 6 месяцев снижение среднесуточного систолического АД на 10 мм рт. ст. и более наблюдалось уже у 64%, через 1 год – у 68%, через 2 года – у 70% пациентов (рисунок 3). Таким образом, хотелось бы отметить, что с течением времени процент пациентов с эффективным снижением АД не только не уменьшается, но даже несколько возрастает.

В отдаленные сроки после оперативного лечения наблюдалась следующая картина: через 1 год после вмешательства у 53% ( $n=37$ ) больных терапевтический эффект сохранялся, а у 15% ( $n=11$ ) стал более выраженным, чем через 6 мес. Из 46 больных, обследованных через 2 года, у 57% ( $n=26$ ) значимый антигипертензивный эффект наблюдался и ранее, а еще у 13% ( $n=6$ ) возник впервые. Ослабление антигипертензивного действия наблюдалось у 10% ( $n=7$ ) через год и у 9% ( $n=4$ ) через 2 года наблюдения. У 20% ( $n=9$ ) человек снижения АД в динамике двухлетнего наблюдения так и не произошло, эти пациенты составили группу «тотальных» нереспондеров и рассматривались с особым вниманием.

Поскольку у большинства больных значимое снижение АД наблюдается уже через 6 мес., в настоящее время стандартом оценки эффективности ренальной денервации по-прежнему является степень снижения АД именно на этом сроке. Данный критерий

широко используется в мировой литературе для удобства сравнения результатов. В данной работе именно этот показатель был выбран для последующего разделения пациентов на группы: первая – респондеры, вторая – нереспондеры. Такое деление дало возможность ретроспективного сравнения групп по исходным показателям для выявления факторов, возможно, влияющих на эффективность РЧА.

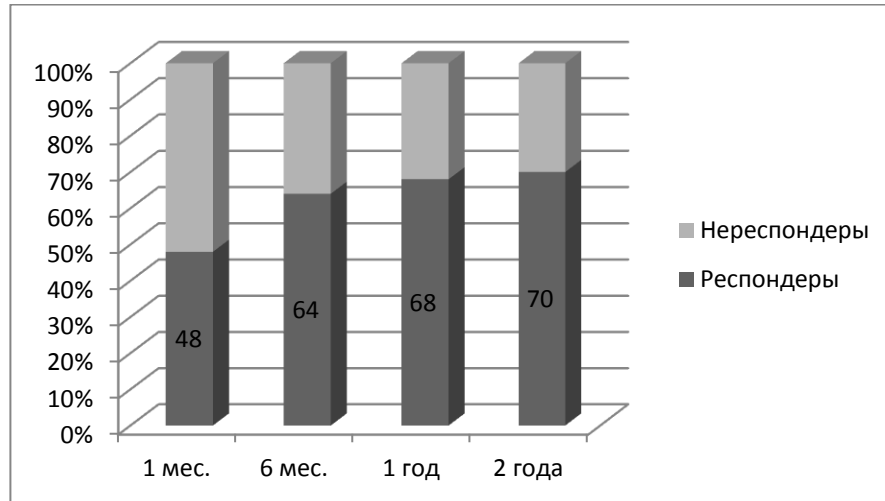


Рисунок 3 – Соотношение респондеров и нереспондеров ренальной денервации на разных сроках наблюдения

В более отдаленные сроки наблюдения из одной группы в другую больные не перемещались вне зависимости от уровня АД; тактика ведения пациентов в разных группах не отличалась. Целью последующего сравнения респондеров и нереспондеров была оценка сохранения антигипертензивного эффекта от процедуры, а также изучение характера изменений других показателей в каждой из групп. Особый интерес вызывала отдаленная динамика уровня АД у тех больных, у которых через 6 месяцев достоверного его снижения не произошло. Кроме того, рассматривались отличительные признаки категории пациентов, у которых терапевтического эффекта от лечения не было за весь период наблюдения, так называемых «тотальных» нереспондеров.

#### **Сравнительная характеристика групп респондеров и нереспондеров по исходным показателям**

Большая часть респондеров были женщинами ( $\chi^2=5,21$ ;  $p=0,022$ ). Средний возраст, средний стаж ГБ, частота встречаемости сахарного диабета 2-го типа, ишемической болезни сердца, острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, наличие атеросклероза сонных артерий, ГЛЖ, а также таких факторов риска как курение, дислипидемия, абдоминальное ожирение, указания в анамнезе на ранние сердечно-сосудистые заболевания среди ближайших родственников в группах не отличалась. Индекс массы тела был выше в группе респондеров ( $p=0,024$ ). Среднее количество принимаемых антигипертензивных препаратов было одинаковым, однако, выявлено, что пациенты, исходно принимавшие спиронолактон, чаще становились респондерами ренальной денервации ( $\chi^2=5,45$ ;  $p=0,020$ ).

Особую подгруппу среди нереспондеров ренальной денервации составили 9 пациентов с тотальным отсутствием эффекта от проводимого лечения («тотальные» нереспондеры), у которых ни на одном из сроков наблюдения АД под влиянием ренальной денервации не снижалось. Сюда вошли 3 мужчин и 6 женщин, средний возраст составил 51,5 [36; 58] лет. Средний стаж ГБ – 17,5 [10; 28], индекс массы тела

(ИМТ) 35,0 [31,9; 39,3]. Количество принимаемых антигипертензивных препаратов  $4,3 \pm 1,1$ , среднее количество радиочастотных аппликаций  $13,3 \pm 1,5$ . От остальных пациентов данная подгруппа отличалась по возрасту: они были моложе ( $p=0,040$ ).

С целью возможного прогнозирования отдаленных результатов ренальной денервации мы сравнили исходные показатели среднесуточного артериального давления в группах респондеров и нереспондеров. Выявлено статистически значимое отличие по уровню среднесуточного систолического АД, которое в группе респондеров оказалось выше и составило 159 [153; 172] мм рт. ст., а у нереспондеров 150 [143,5; 159] мм рт. ст. ( $p=0,004$ ). Исходное диастолическое АД и ПАД в 1 группе составили 93 [79; 101] и 71 [62; 82] мм рт. ст., во 2-й группе – 87,5 [78; 95,5] и 87,5 [78; 95,5] мм рт. ст. соответственно, значимых различий не выявлено ( $p>0,05$ ). Уровень исходного САД в подгруппе «тотальных» нереспондеров составил 142,5 [140; 146] мм рт. ст., ДАД 85,5 [77; 96] мм рт. ст., что оказалось еще ниже, чем у остальных пациентов ( $p<0,001$ ).

### **Динамика биохимических маркеров воспаления и сосудистого фиброза под влиянием радиочастотной абляции почечных артерий**

Развитие эндотелиальной дисфункции у пациентов с резистентной АГ сопряжено с повышением воспалительной активности и выделением большого количества биологически активных веществ, в том числе матриксных металлопротеиназ, способствующих развитию воспалительных реакций в сосудистой стенке, пролиферации и фиброзу. Эти структурные и функциональные повреждения артерий впоследствии ведут к повышению сосудистой жесткости, утяжеляющей течение АГ, и способствуют развитию ее осложнений. Уровень маркеров воспаления, а в особенности высокочувствительного С-реактивного белка, отражает комплекс сложных метаболических нарушений, ведущий к увеличению кардиоваскулярного риска у больных с артериальной гипертензией и также сопряжен с более выраженным поражением органов-мишеней.

В данном исследовании проводилась оценка динамики содержания в сыворотке крови ММП-2 и 9, тканевого ингибитора ММП-9 – ТИМП-1, а также высокочувствительного СРБ до и на всех сроках наблюдения после катетерного лечения резистентной АГ (таблица 2).

Таблица 2 – Динамика уровней матриксных металлопротеиназ, их тканевого ингибитора и высокочувствительного СРБ до и в динамике после РЧА почечных артерий ( $M \pm SD$ ; Me [LQ; UQ])

| Пок-ль | Срок   | Общая группа                      | Респондеры                        | Нереспондеры                      | $p^*$ |
|--------|--------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------|
| ТИМП-1 | Исход  | 642,8 [525,8; 713,7]              | 611,8 [527,3; 709,4]              | 673,4 [477,9; 767,0]              | 0,560 |
|        | 6 мес. | 572,8 [439,9; 728,3]<br>$p=0,312$ | 582,0 [423,3; 796,6]<br>$p=1,0$   | 572,0 [469,8; 655,6]<br>$p=0,146$ | 0,389 |
|        | 1 год  | 574,6 [480,1; 701,3]<br>$p=0,584$ | 553,2 [468,5; 700,0]<br>$p=0,480$ | 622,0 [498,1; 702,7]<br>$p=0,773$ | 0,490 |
|        | 2 года | 596,7 [465,9; 752,7]<br>$p=0,855$ | 592,0 [455,9; 730,3]<br>$p=1,0$   | 621,9 [485,5; 761,0]<br>$p=0,579$ | 0,531 |

Продолжение таблицы 2

| Пок-ль                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Срок   | Общая группа                    | Респондеры                      | Нереспондеры                    | p*    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------|
| ММП-9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Исход  | 288,5 [134,0; 649,0]            | 273,7 [133,6; 709,1]            | 303,7 [138,6; 518,4]            | 0,962 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 6 мес. | 187,2 [42,4; 427,7]<br>p=0,044  | 189,2 [35,8; 455,9]<br>p=0,035  | 187,2 [69,0; 427,7]<br>p=0,459  | 0,487 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1 год  | 318,9 [166,3; 617,2]<br>p=0,932 | 318,9 [166,3; 622,1]<br>p=1,0   | 339,8 [146,9; 617,2]<br>p=0,983 | 0,927 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2 года | 264,2 [161,2; 512,8]<br>p=0,331 | 288,3 [187,4; 516,3]<br>p=0,717 | 232,1 [130,1; 511,9]<br>p=0,349 | 0,421 |
| ММП-2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Исход  | 282,2 [234,3; 342,4]            | 290,5 [248,7; 341,0]            | 271,9 [232,0; 345,0]            | 0,531 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 6 мес. | 275,2 [235,1; 349,8]<br>p=0,457 | 268,9 [225,2; 351,7]<br>p=0,874 | 292,4 [244,9; 349,8]<br>p=0,424 | 0,335 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1 год  | 249,2 [221,2; 277,8]<br>p=0,029 | 248,0 [227,8; 276,0]<br>p=0,037 | 255,9 [209,9; 282,8]<br>p=0,480 | 0,927 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2 года | 255,2 [229,7; 282]<br>p=0,188   | 254,0 [220,1; 281,6]<br>p=0,169 | 256,1 [232,6; 298,7]<br>p=0,814 | 0,475 |
| hs-CRP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Исход  | 4,52±3,31                       | 4,71±3,23                       | 4,30±3,49                       | 0,699 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 6 мес. | 3,03±2,79<br>p=0,011            | 2,85±2,84<br>p=0,049            | 3,22±2,80<br>p=0,299            | 0,678 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1 год  | 2,74±2,54<br>p=0,005            | 2,87±2,60<br>p=0,039            | 2,58±2,53<br>p=0,096            | 0,724 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2 года | 2,44±1,91<br>p<0,001            | 2,07±1,59<br>p=0,003            | 2,81±2,17<br>p=0,130            | 0,249 |
| Примечание – ТИМП-1 – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-9; ММП-9 – матриксная металлопротеиназа-9; ММП-2 – матриксная металлопротеиназа-2; hs-CRP – высокочувствительный С-реактивный белок; p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем; p* – уровень статистической значимости для сравнения групп респондеров и нереспондеров |        |                                 |                                 |                                 |       |

Таким образом, в общей группе пациентов наблюдалась тенденция к снижению среднего уровня ТИМП-1 после вмешательства без значимой динамики ( $p>0,05$ ). Изменения уровней матриксных металлопротеиназ были разнонаправленными. В частности, уровень ММП-9 снижался через 6 месяцев после вмешательства ( $p=0,013$ ), а далее снова нарастал; степень снижения уровня ММП-2 достигла статистической значимости к году наблюдения ( $p=0,029$ ), но через 2 года нивелировалась ( $p=0,188$ ). Динамика показателей наглядно представлена на рисунках 4–6.

Степень снижения уровня высокочувствительного С-реактивного белка по сравнению с исходным была статистически значимой на всех сроках наблюдения за пациентами (через 6 месяцев  $p=0,011$ ; через 1 год  $p=0,005$ ; через 2 года  $p<0,001$ ), причем в динамике она увеличивалась (рисунок 7).

Изменения рассматриваемых показателей по группам в целом не отличались от таковых среди всех больных. Тем не менее, статистически значимая динамика наблюдалась только у респондеров: снижение ММП-9 через 6 месяцев ( $p=0,007$ ); снижение ММП-2 через 1 год ( $p=0,037$ ), снижение уровня высокочувствительного СРБ

на всех точках ( $p < 0,05$ ). В группе нереспондеров наблюдались аналогичные изменения, статистически, однако, не значимые. Межгрупповых различий не обнаружено.

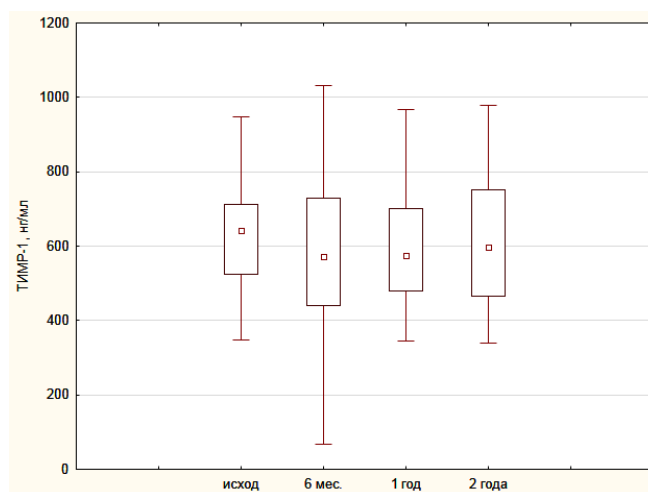


Рисунок 4 – Динамика концентраций ТИМП-1 у пациентов после ренальной денервации

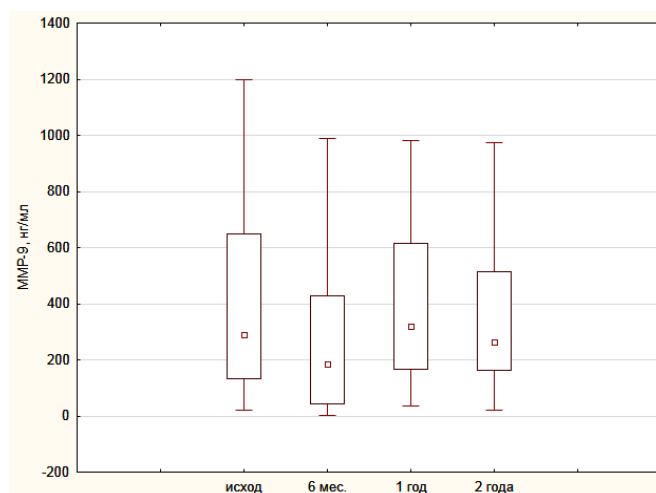


Рисунок 5 – Динамика концентраций ММП-9 у пациентов после ренальной денервации

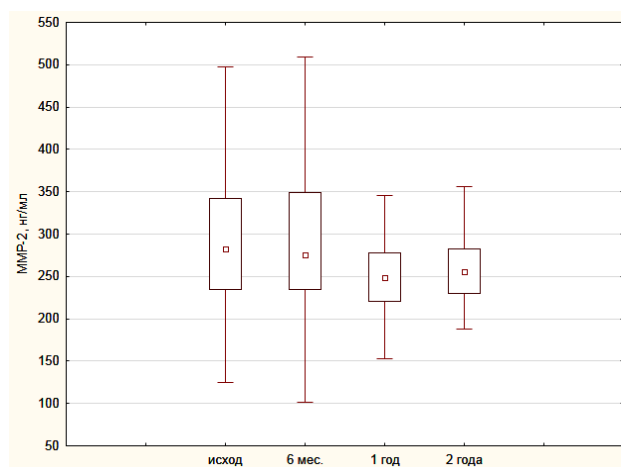


Рисунок 6 – Динамика концентраций ММП-2 у пациентов после ренальной денервации

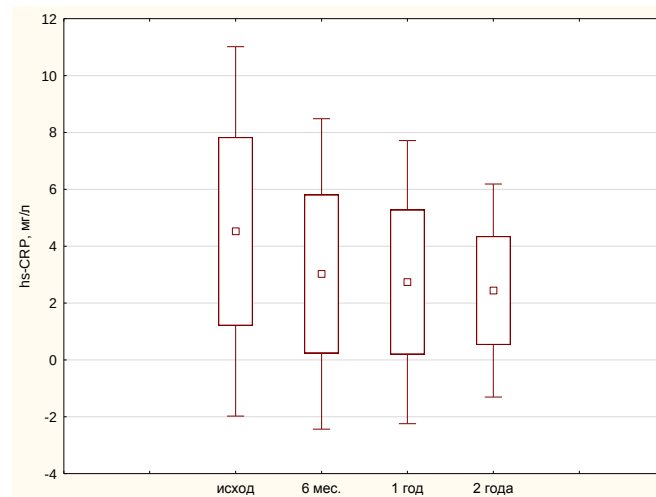


Рисунок 7 – Динамика уровня высокочувствительного СРБ у пациентов после ренальной денервации

Выявленные особенности позволяют предполагать, что степень сосудистого фиброза и ремоделирования миокарда у больных с резистентной АГ не влияет на антигипертензивную эффективность ренальной денервации. Эта область, вероятно, требует дальнейшего изучения для лучшего понимания механизмов терапевтического эффекта катетерного лечения.

Что же касается СРБ, ранее неоднократно описано, что уровень маркеров воспаления отражает комплекс сложных метаболических нарушений, ведущий к увеличению кардиоваскулярного риска у больных с артериальной гипертензией, однако в исследовании Jekell A. и соавторов на фоне медикаментозной антигипертензивной терапии снижения уровня высокочувствительного СРБ не наблюдалось [Jekell A. et al., 2013]. В нашей работе впервые показано, что степень снижения уровня высокочувствительного С-реактивного белка увеличивается на протяжении двухлетнего периода наблюдения. Уменьшение воспалительной активности после проведения ренальной денервации у больных с резистентной АГ может свидетельствовать об органопротективных свойствах процедуры и возможности снижения общего сердечно-сосудистого риска у таких больных с помощью инвазивного лечения.

#### **Динамика уровней ренина, альдостерона и натрийуреза под влиянием ренальной денервации в течение длительного периода наблюдения**

Согласно современным представлениям, длительное поддержание высокого АД и развитие гипертензии происходит при перенастройке работы почек под влиянием симпатической гиперактивации. В частности, при стимуляции  $\beta$ -рецепторов клубочков происходит секреция ренина и активация РААС, ведущая к задержке натрия и воды и повышению артериального давления. В связи с чем изучалась динамика уровней активного ренина, альдостерона (таблица 3) и уровня натрийуреза (таблица 4) у пациентов после инвазивного лечения.

Уровень активного ренина в общей группе пациентов через 6 месяцев после ренальной денервации имеет тенденцию к повышению, а через 1 год снижается ( $p=0,003$ ). Через 2 года средний уровень этого гормона сохраняется на более низком уровне, нежели в исходе, однако, степень его снижения становится статистически не значимой ( $p=0,258$ ). Уровень альдостерона постепенно снижается в динамике наблюдения, а через 2 года после РЧА почечных артерий степень его снижения в сравнении с исходом достигает статистической значимости ( $p=0,021$ ). При этом уровень

альдостерона в группах больных, принимавших и не принимавших спиронолактон, не отличался на всех сроках наблюдения ( $p>0,05$ ).

Таблица 3 – Динамика уровней активного ренина и альдостерона в сыворотке крови под влиянием РЧА почечных артерий ( $M\pm SD$ ; Me [LQ; UQ])

| Показатель                                                                                                                                                                                      | Срок   | Все пациенты                      | Респондеры                        | Нереспондеры                      | $p^*$ |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------|
| Ренин                                                                                                                                                                                           | Исход  | 36,25 $\pm$ 104,62                | 44,98 $\pm$ 138,85                | 25,68 $\pm$ 33,96                 | 0,558 |
|                                                                                                                                                                                                 | 6 мес. | 33,83 $\pm$ 84,8<br>$p=0,488$     | 45,50 $\pm$ 116,04<br>$p=0,818$   | 20,93 $\pm$ 16,81<br>$p=0,374$    | 0,367 |
|                                                                                                                                                                                                 | 1 год  | 18,36 $\pm$ 40,38<br>$p=0,090$    | 20,87 $\pm$ 50,56<br>$p=0,212$    | 15,16 $\pm$ 22,56<br>$p=0,029$    | 0,659 |
|                                                                                                                                                                                                 | 2 года | 23,61 $\pm$ 45,03<br>$p=0,308$    | 20,17 $\pm$ 32,19<br>$p=0,292$    | 27,25 $\pm$ 56,31<br>$p=0,896$    | 0,639 |
| Альдостерон                                                                                                                                                                                     | Исход  | 216,2 [167,0; 244,9]              | 208,6 [167,0; 245,9]              | 221,0 [167,0; 244,9]              | 0,830 |
|                                                                                                                                                                                                 | 6 мес. | 215,1 [176,8; 265,2]<br>$p=0,268$ | 209,6 [179,7; 304,5]<br>$p=0,190$ | 217,0 [175,1; 250,2]<br>$p=1,0$   | 0,607 |
|                                                                                                                                                                                                 | 1 год  | 198,4 [143,6; 243]<br>$p=0,060$   | 191,0 [143,6; 248,1]<br>$p=0,037$ | 202,9 [136,4; 243,0]<br>$p=0,814$ | 0,864 |
|                                                                                                                                                                                                 | 2 года | 181,7 [147,9; 255,6]<br>$p=0,021$ | 172,6 [125,2; 252,6]<br>$p=0,022$ | 191,0 [147,9; 253,0]<br>$p=0,480$ | 0,773 |
| Примечание – $p$ – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем; $p^*$ – уровень статистической значимости для сравнения групп респондеров и нереспондеров |        |                                   |                                   |                                   |       |

Изменение концентраций активного ренина в группах респондеров и нереспондеров имеют характер, аналогичный таковому в общей группе, со статистически значимым снижением к году наблюдения ( $p=0,040$ ), за исключением того, что через 6 месяцев в группе нереспондеров нет тенденции к нарастанию этого гормона. Значимых межгрупповых отличий не выявлено как по ренину, так и по альдостерону на всех сроках обследования. Тенденция к снижению уровня альдостерона крови прослеживается в динамике в обеих группах, однако, более выражена в группе респондеров: статистическая значимость через 1 ( $p=0,037$ ) и 2 года ( $p=0,022$ ). При этом количество больных, принимавших спиронолактон, в группах респондеров и нереспондеров в динамике послеоперационного наблюдения не отличалось (6 мес  $p=0,122$ ; 1 год  $p=0,424$ ; 2 года  $p=0,673$ ).

Со стороны натрийуреза в динамике отмечается его постепенное увеличение по сравнению с исходным, достигая уровня статистической значимости через 2 года после вмешательства ( $p<0,001$ ). Причем аналогичные изменения наблюдалась как у респондеров, так и в группе нереспондеров ренальной денервации.

Таблица 4 – Динамика суточного натрийуреза (Me [LQ; UQ])

| Срок                                                                                                                                                                                       | Все пациенты                    | Респондеры                      | Нереспондеры                   | p*    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-------|
| Исход                                                                                                                                                                                      | 105,7 [78,0; 127,0]             | 106,7 [88,0; 149,0]             | 102,0 [75,5; 118,0]            | 0,223 |
| 6 мес.                                                                                                                                                                                     | 113,0 [90,0; 157,0]<br>p=0,677  | 115,8 [90,0; 157,0]<br>p=0,607  | 110,0 [86,0; 160,0]<br>p=0,814 | 0,679 |
| 1 год                                                                                                                                                                                      | 111,0 [88,0; 164,9]<br>p=0,233  | 115,0 [89,0; 188,8]<br>p=0,689  | 104,0 [88,0; 147,0]<br>p=0,264 | 0,223 |
| 2 года                                                                                                                                                                                     | 178,9 [123,4; 234,0]<br>p<0,001 | 174,0 [137,9; 200,8]<br>p=0,003 | 189,0 [89,5; 238,6]<br>p=0,039 | 0,696 |
| Примечание – p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем; p* – уровень статистической значимости для сравнения групп респондеров и нереспондеров |                                 |                                 |                                |       |

Кроме того, пациентам определялся уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP фрагмент EIA), как регулятора водно-солевого обмена, вазодилататора, ингибитора секреции ренина и альдостерона (таблица 5).

Таблица 5 – Динамика уровня BNP (нмоль/л) в крови у пациентов под влиянием ренальной денервации (Me [LQ; UQ])

| Срок                                                                                                                                                                                       | Общая группа                    | Респондеры                      | Нереспондеры                    | p*    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------|
| Исход                                                                                                                                                                                      | 0,228 [0,139; 0,359]            | 0,291 [0,156; 0,466]            | 0,226 [0,115; 0,353]            | 0,331 |
| 6 мес.                                                                                                                                                                                     | 0,243 [0,149; 0,406]<br>p=0,874 | 0,262 [0,164; 0,506]<br>p=1,0   | 0,224 [0,099; 0,327]<br>p=1,0   | 0,310 |
| 1 год                                                                                                                                                                                      | 0,247 [0,136; 0,390]<br>p=1,0   | 0,213 [0,136; 0,390]<br>p=0,677 | 0,275 [0,135; 0,404]<br>p=0,480 | 0,803 |
| 2 года                                                                                                                                                                                     | 0,257 [0,131; 0,318]<br>p=1,0   | 0,252 [0,115; 0,313]<br>p=1,0   | 0,268 [0,195; 0,319]<br>p=0,814 | 0,727 |
| Примечание – p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем; p* – уровень статистической значимости для сравнения групп респондеров и нереспондеров |                                 |                                 |                                 |       |

Было, однако, показано, что BNP не играет важной роли в физиологической регуляции АД, тогда как патологические состояния, такие как сердечная недостаточность, гиперальдостеронизм приводят к его повышению [Hu W. et al., 2015].

Каких-либо отличий по уровню мозгового натрийуретического пептида как в динамике наблюдения, так и между группами респондеров и нереспондеров обнаружено не было. Большинство полученных значений не выходило за пределы срединного уровня у здоровых добровольцев (таблица 4). Корреляций BNP с уровнями ренина и альдостерона у пациентов не найдено. Вероятно, дисбаланс функционирования РААС выражен недостаточно для включения «буферных» механизмов регуляции за счет повышения BNP. Другая возможная причина – несостоятельность данной системы и отсутствие ответа BNP на системное повышение АД, ведь в группе «тотальных» нереспондеров (n=9) исходный уровень этого показателя оказался значимо ниже остальных и составил 0,124 [0,053; 0,226] нмоль/л (p=0,028). В динамике этот показатель в данной подгруппе не изменился и составил через 6 мес. 0,145 [0,038; 0,288] нмоль/л (p=0,450), через 1 год 0,158 [0,070; 0,289] нмоль/л (p=0,221), через 2 года 0,187 [0,109; 0,279] нмоль/л (p=0,683).

### Динамика уровня лептина у пациентов после ренальной денервации

Среди обследованных больных преобладали лица с избыточным весом, а в группе респондеров средний ИМТ превышал таковой в группе нереспондеров. У лиц с ожирением еще до появления АГ показано повышение симпатического тонуса. В норме лептин регулирует потребление пищи в зависимости от имеющихся запасов и энергетических затрат. Анорексигенное действие лептина реализуется посредством активации ядер гипоталамуса, была показана связь лептина с уровнем активности СНС и АГ. Гиперсимпатикотония при ожирении может являться причиной гиперлептинемии и развития лептинорезистентности, когда лептин-чувствительные рецепторы гипоталамуса перестают активироваться в ответ на возрастающие концентрации экзогенного лептина.

Средние концентрации лептина в общей группе пациентов составили исходно 41,74 [18,35; 67,25] нг/мл, через 6 мес 47,55 [23,86; 68,69] нг/мл ( $p=0,429$ ), через год 54,93 [29,37; 84,63] нг/мл ( $p<0,001$ ), и через 2 года 45,82 [28,10; 83,85] нг/мл ( $p<0,001$ ).

Выявлено прогрессирующее повышение концентраций лептина, статистически значимое через 1 и 2 года после вмешательства по сравнению с исходными показателями (рисунок 8). Причем динамика в целом не отличалась в группах респондеров и нереспондеров, у пациентов с наличием СД 2-го типа и без нарушений углеводного обмена и не зависела от массы тела. Вероятнее всего, такая реакция являлась компенсаторной на отсутствие повышения активности СНС в ответ на возрастающие концентрации лептина на фоне развивающейся лептинорезистентности у пациентов с ожирением.

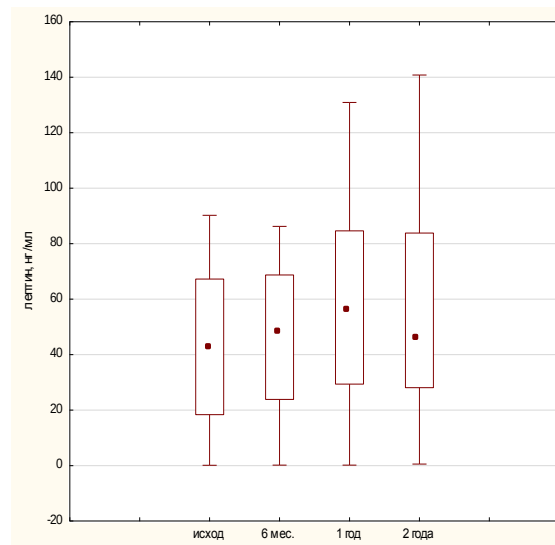


Рисунок 8 – Динамика уровня лептина у пациентов после ренальной денервации

## ВЫВОДЫ

1. У 57% больных с резистентной АГ антигипертензивный эффект транскатетерной симпатической денервации почек сохраняется длительно, по крайней мере, до двух лет.
2. У 13% пациентов значимое снижение АД обнаруживается впервые через два года после оперативного лечения.
3. Уровень высокочувствительного С-реактивного белка значимо снижается под влиянием симпатической денервации почек в динамике двухлетнего наблюдения.
4. Повышение уровня лептина после эндоваскулярного лечения резистентной АГ значимо и одинаково выражено у пациентов с нормальной и избыточной массой тела.
5. Антигипертензивная эффективность ренальной денервации не зависит от степени выраженности сосудистого фиброза, оцененного по уровням ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1, тогда как отсутствие терапевтического эффекта катетерного лечения ассоциировано с исходно более низким уровнем BNP.
6. В отдаленные сроки после проведения ренальной денервации сохранение антигипертензивного действия процедуры ассоциировано с понижением уровня ренина, наиболее выраженным через 12 месяцев, и со снижением уровня альдостерона и возрастанием натрийуреза, прогрессирующими в течение двух лет наблюдения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Обоснованное заключение об эффективности ренальной денервации у пациентов с резистентной АГ может быть сделано не ранее чем через два года после вмешательства, учитывая возможность появления отсроченного значимого антигипертензивного эффекта через 1,5–2 года после оперативного лечения.
2. Назначение спиронолактона в период, предшествующий проведению симпатической денервации почек, значительно повышает эффективность эндоваскулярного лечения.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

#### *Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК*

1. **Зюбанова И.В.** Изменения показателей суточного мониторинга артериального давления под влиянием ренальной денервации в течение 12-месячного наблюдения / И.В. Зюбанова, В.Ф. Мордовин, А.Ю. Фальковская, С.Е. Пекарский // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2015 – № 3. – С. 44–48.
2. **Зюбанова И.В.** Динамика биохимических показателей сосудистого фиброза под влиянием ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией / И.В. Зюбанова, В.Ф. Мордовин, А.Ю. Фальковская, С.Е. Пекарский, Т.М. Рипп, В.А. Личикаки, А.М. Гусакова, А.Е. Баев // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2016. – № 2. – С. 18–22.
3. **Личикаки В.А.** Гипотензивная эффективность ренальной денервации и ее влияние на изменение степени выраженности гипертрофии левого желудочка /

В.А. Личикаки, В.Ф. Мордовин, С.Е. Пекарский, Т.М. Рипп, А.Ю. Фальковская, А.Е. Баев, Т.Р. Рябова, Г.В. Семке, **И.В. Зюбанова** // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2016. – № 2. – С. 15–18.

4. **Зюбанова И.В.** Изменение концентраций ренина и альдостерона в зависимости от динамики артериального давления в отдаленные сроки после ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией / И.В. Зюбанова, В.Ф. Мордовин // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2017. – Т. 32, № 1. – С. 19–23.

#### **Материалы конференций**

1. Пекарский С.Е. Эндоваскулярная ренальная денервация: анатомическая неадекватность существующего подхода и его эффективная модификация / С.Е. Пекарский, А.Е. Баев, В.Ф. Мордовин, Т.М. Рипп, Г.В. Семке Г., А.Ю. Фальковская, Е.С. Ситкова, В.А. Личикаки, **И.В. Зюбанова** // III Международный конгресс «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней», 21–23 мая 2015 года, Санкт-Петербург. – 2015. – С. 135.

2. Мордовин В.Ф. Устойчивый эффект ренальной денервации через 2 года после вмешательства / В.Ф. Мордовин, С.Е. Пекарский, А.Е. Баев, Г.В. Семке, Т.М. Рипп, А.Ю. Фальковская, В.А. Личикаки, **И.В. Зюбанова**, М.А. Кузьмичкина // XII ежегодный Всероссийский конгресс по артериальной гипертензии: сборник тезисов, март 23–25, 2016, Москва, Россия. – 2016. С. 60.

3. **Зюбанова И.В.** Влияние эндоваскулярного лечения резистентной к фармакотерапии артериальной гипертензии на динамику маркеров сосудистого фиброза / И.В. Зюбанова, В.Ф. Мордовин, С.Е. Пекарский, А.Ю. Фальковская, Т.М. Рипп, В.А. Личикаки, А.Е. Баев, А.М. Гусакова // XII ежегодный Всероссийский конгресс по артериальной гипертензии: сборник тезисов, март 23–25, 2016, Москва, Россия. – 2016. С. 22–23.

4. Фальковская А.Ю. Отдаленное влияние ренальной денервации на гипертрофию левого желудочка у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / А.Ю. Фальковская, В.Ф. Мордовин, С.Е. Пекарский, А.Е. Баев, Г.В. Семке, Т.М. Рипп, Т.Р. Рябова, **И.В. Зюбанова**, В.А. Личикаки // Тезисы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология-2016: вызовы и пути решения», 20–23 сентября 2016 г. – Екатеринбург, 2016. – С. 204.

5. Рипп Т.М. Органопротективные эффекты инвазивного лечения артериальной гипертензии / Т.М. Рипп, В.Ф. Мордовин, Г.В. Семке, С.Е. Пекарский, А.Ю. Фальковская, В.А. Личикаки, **И.В. Зюбанова**, Е.С. Ситкова, С.В. Попов, Р.С. Карпов // Тезисы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология-2016: вызовы и пути решения», 20–23 сентября 2016 г. – Екатеринбург, 2016. – С. 184.

6. Фальковская А.Ю. Предикторы эффективности ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / А.Ю. Фальковская, В.Ф. Мордовин, С.Е. Пекарский, С.Е. Баев, Г.В. Семке, Т.М. Рипп, **И.В. Зюбанова** // Российский национальный конгресс кардиологов: материалы конгресса, 22–25 сентября 2015 г. – С. 630.

7. Фальковская А.Ю. Новые технологии в лечении резистентной артериальной гипертензии, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа / А.Ю. Фальковская, В.Ф. Мордовин, С.Е. Пекарский, А.Е. Баев, Г.В. Семке, Т.М. Рипп, В.А. Личикаки, **И.В. Зюбанова**, А.М. Гусакова // Материалы республиканской научно-практической конференции с международным участием «Проблемы кардиологии: От первичной профилактики до высоких технологий» // Кардиология Узбекистана. – 2016. – № 1–2 (39–40). – С. 215.

8. Pekarskiy S. Distal renal denervation versus conventional mode of the intervention: a randomised controlled trial / S. Pekarskiy, A. Baev, V. Mordovin, T. Ripp, A. Falkovskaya, G. Semke, V. Lichikaki, M. Kuzmichkina, **I. Zyubanova**, S. Popov // J. of Hypertension. – September 2016. – Vol. 34. – e251-52. – doi: 10.1097/01.hjh.0000491580.85280.21
9. Mordovin V. Relationship between matrix metalloproteinases with cardiac structural and functional impairments in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus / V. Mordovin, A. Falkovskaya, S. Pekarskiy, G. Semke, T. Ripp, **I. Zyubanova**, T. Ryabova, A. Gusakova // J. of Hypertension. – September 2016. – Vol. 34. – e117. – doi: 10.1097/01.hjh.0000500175.00199.a8
10. Pekarskiy S. Distal renal denervation / S. Pekarskiy, A. Baev, V. Mordovin, G. Semke, T. Ripp, A. Falkovskaya, E. Sitkova, V. Lichikaki, **I. Zubanov**, M. Kuzmichkina, S. Popov // J. of Hypertension. – September 2016. – Vol. 34. – e251. – doi: 10.1097/01.hjh.0000500570.33038.e1
11. Falkovskaya A. Activity of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase type 1 and renal denervation efficacy in resistant hypertensive patients / A. Falkovskaya, V. Mordovin, S. Pekarskiy, G. Semke, T. Ripp, **I. Zyubanova**, A. Gusakova, A. Baev // J. of Hypertension. – September 2016. – Vol. 34. – e453. – doi: 10.1097/01.hjh.0000501189.01696.ac
12. Falkovskaya A. Effect of renal denervation on left ventricular mass in patients with resistant hypertension and diabetes mellitus type 2 after a 12 month follow-up / A. Falkovskaya, V. Mordovin, S. Pekarskiy, A. Baev, G. Semke, T. Ripp, **I. Zyubanova**, T. Ryabova // J. of Hypertension. – September 2016. – Vol. 34. – e170. – doi: 10.1097/01.hjh.0000491805.11723.b5.
13. Pekarskiy S. Distal renal denervation performed mainly in segmental branches of renal artery versus conventional mode of the intervention: a randomized controlled trial in patients with resistant hypertension / S. Pekarskiy, A. Baev, V. Mordovin, G. Semke, T. Ripp, A. Falkovskaya, V. Lichikaki, **I. Zubanov**, M. Kuzmichkina, S. Popov // European Heart Journal. – 2016, N 37 (Abstract Supplement 1). – P. 78.

### Список используемых сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
 АД – артериальное давление  
 ГБ – гипертоническая болезнь  
 ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка  
 ДАД – диастолическое артериальное давление  
 ИМТ – индекс массы тела  
 ММП – матриксная металлопротеиназа  
 ПАД – пульсовое артериальное давление  
 РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
 РЧА – радиочастотная абляция  
 САД – систолическое артериальное давление  
 СД – сахарный диабет  
 СМАД – суточное мониторирование артериального давления  
 СНС – симпатическая нервная система  
 СРБ – С-реактивный белок  
 ТИМП – тканевой ингибитор металлопротеиназы  
 BNP – brain natriuretic peptide (мозговой натрийуретический пептид)

*Научное издание*

**Зюбанова Ирина Владимировна**

**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ  
РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ  
С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 27.03.2014. Формат 60×84/16.

Усл. печ. л. 1,4. Уч.-изд. л. 1,3.

Тираж 100 экз. Заказ .

Томский государственный университет  
систем управления и радиоэлектроники.

634050, г. Томск, пр. Ленина, 40.

Тел. (3822) 533018.