

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ

На правах рукописи

ЗЮБАНОВА ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА

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

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор В.Ф. Мордовин

Томск - 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Эпидемиология артериальной гипертензии	13
1.2 Механизмы регуляции артериального давления	14
1.2.1 Эндотелиальная дисфункция	17
1.2.2 Ведущая роль почек в механизмах длительного поддержания артериального давления	19
1.3 Понятие резистентности, псевдорезистентность	21
1.3.1 Возможные причины резистентности артериальной гипертензии к терапии	22
1.3.2 Роль симпатической нервной системы в патогенезе резистентной артериальной гипертензии	29
1.4 Лечение резистентной артериальной гипертензии	31
1.4.1 Возможности фармакотерапии	31
1.4.2 Инвазивные методы лечения резистентной артериальной гипертензии.....	32
1.5 Эффективность радиочастотной абляции почечных артерий	41
1.5.1 Другие эффекты симпатической денервации почек.....	42
1.5.2 Предикторы эффективности радиочастотной абляции почечных артерий.....	44
1.5.3 Отдаленные результаты симпатической денервации почек.....	46
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
2.1 Клиническая характеристика обследованных больных	48
2.2 Методы исследования.....	54
2.2.1 Клинические методы исследования	54
2.2.2 Лабораторные методы исследования	55
2.2.3 Инструментальные методы обследования.....	57
2.2.4 Статистическая обработка данных.....	60

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	62
3.1 Динамика показателей суточного мониторирования артериального давления на различных сроках после ренальной денервации у больных с резистентной АГ	62
3.1.1 Сравнительная характеристика групп респондеров и нереспондеров по исходным показателям	68
3.1.2 Сравнительная характеристика отдаленных изменений уровня артериального давления в группах респондеров и нереспондеров после симпатической денервации почек	73
3.1.3 Особенности ближайшей и отдаленной динамики уровней артериального давления под влиянием РЧА почечных артерий в зависимости от гендерной принадлежности	75
3.2 Динамика некоторых аспектов клинической характеристики обследуемых групп пациентов.....	77
3.3 Динамика показателей функциональной активности почек в отдаленные сроки после ренальной денервации.....	80
3.3.1 Динамика показателей функциональной активности почек в группах респондеров и нереспондеров	82
3.4 Динамика структурно-функциональных изменений миокарда в отдаленные сроки после ренальной денервации у больных с резистентной АГ по данным эхокардиографии	85
3.5 Динамика биохимических показателей, задействованных в физиологических и патофизиологических механизмах регуляции АД, под влиянием радиочастотной аблации почечных артерий	94
3.6 Динамика биохимических биохимических маркеров воспаления и сосудистого фиброза под влиянием радиочастотной аблации почечных артерий	106
3.7 Динамика уровней адипоцитокинов под влиянием радиочастотной аблации почечных артерий.....	112
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	117
ВЫВОДЫ	136

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	137
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	138
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	140

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Артериальная гипертензия (АГ) вносит наибольший вклад в заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых причин во всем мире [15]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Российская Федерация занимает первое место по уровню смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди европейских стран [143]. Заболеваемость АГ в нашей стране достигает 40% [29], а в Томске эти показатели даже превышают средние по России [26].

Несмотря на все усилия по выявлению факторов риска и разработке профилактических программ, заболеваемость артериальной гипертензией продолжает неуклонно расти [18], являясь причиной снижения трудоспособности, инвалидизации и смертности взрослого населения. Особенно серьезную проблему в последние годы представляет возрастающее количество случаев развития резистентности АГ к лечению, несмотря на наличие огромного количества фармакологических препаратов для нормализации 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 [44].

На сегодняшний день уровень распространенности резистентной артериальной гипертензии точно не известен. По данным разных авторов она варьирует в пределах 9–35% всех больных, страдающих гипертонической болезнью (ГБ) [44, 61, 177]. 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 типа), а также поражение органов-мишеней в виде гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [44, 52, 87]. Многократно показана ведущая роль повышения тонуса симпатической нервной системы (СНС) в формировании резистентности АГ к лечению [191].

Сохранение высоких цифр АД на фоне адекватной терапии сопряжено с высочайшим сердечно-сосудистым риском [193], почти в 1,5 раза превышающим

таковой при контролируемом течении заболевания [58]. В связи с этим больные, страдающие резистентной к терапии АГ, нуждаются в активном, даже агрессивном лечении. Однако, с назначением большого количества препаратов резко снижается приверженность пациентов к лечению [53].

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 симпатическую нервную систему.

Гиперсимпатикотония сопутствует большинству провоцирующих АГ состояний, таких как ожирение, гиперинсулинемия, синдром обструктивного апноэ сна [191, 205]. 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 [86], однако, механизмы терапевтического действия процедуры и сроки их реализации требуют дальнейшего изучения.

Кроме того, нужно отметить, что снижение АД после вмешательства наблюдается не у всех больных. В зависимости от ответа на инвазивное лечение общепринятым стало разделять пациентов на респондеров, у которых систолическое АД в результате ренальной денервации снизилось на 10 мм рт. ст. и более, и нереспондеров, у которых АД не снизилось или снизилось менее чем на 10 мм рт. ст. В литературе процент респондеров варьирует от 45 до 84 [65, 165, 203]. Каких-либо существенных отличий по исходным показателям, позволяющих прогнозировать эффективность оперативного лечения, в этих двух группах пока выявлено не было.

Итак, доказано, что повышенная активность СНС является основной причиной развития и поддержания артериальной гипертензии, в частности, резистентной к фармакотерапии, и развития серьезных осложнений этого состояния [83, 131]. Для предотвращения сердечно-сосудистых катастроф целесообразно использовать все доступные на сегодняшний день способы, включая симпатическую денервацию почечных артерий. Кроме того, Geisler B.P. и соавторами была продемонстрирована экономическая эффективность инвазивного лечения за счет снижения 10-летнего риска развития инсульта, инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной и почечной недостаточности, а также уменьшения общей кардиоваскулярной заболеваемости и смертности [78].

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день имеются лишь единичные сообщения зарубежных авторов о длительном сохранении антигипертензивного эффекта ренальной денервации [108]. При этом абсолютно не изученными остаются изменения концентраций компонентов РААС после катетерного лечения. В частности, в литературе встречаются противоречивые данные относительно изменений концентраций ренина и альдостерона в ближайшие сроки после вмешательства [34, 69, 70, 201], 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, 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 клиническо – 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. 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

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 применения ренальной денервации для лечения пациентов с тяжелой формой гипертонической болезни.

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. Помимо этого, 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 месяцев, один и два 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.

Основные 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 помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10,0. Гипотеза о гауссовском 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 χ^2 . Во всех процедурах статистического анализа различия величин оценивались как значимые при $p < 0,05$.

Апробация работы

Основные положения диссертации представлены на: III Международном Конгрессе «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней» (Санкт-Петербург, 2015); Конгрессе Здрав-2015 (Томск, 2015); XVI Ежегодном научно-практическом семинаре молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии» с Конкурсом молодых ученых (Томск, 2016); 26-м Европейском конгрессе по артериальной гипертензии и кардиоваскулярной профилактике (Париж, 2016); 26-м собрании международного общества по артериальной гипертензии (Сеул, 2016); Конгрессе Европейского общества кардиологов (Рим, 2016); 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); 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 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 материалам диссертации опубликовано 17 работ, из них 4 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК, 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.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 163 страницах машинописного текста, иллюстрирована 37 таблицами и 17 рисунками, состоит из введения, 4 глав, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 212 источников, из них 183 зарубежных и 29 – российских.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия является едва ли не важнейшим фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и вносит наибольший вклад в смертность от них. По данным ВОЗ повышенное артериальное давление имеет миллиард человек, а умирает от него около 9 миллионов в год, что является почти третьей частью общего числа смертей [114].

Приведенная в Европейских рекомендациях распространенность гипертонической болезни в странах Европы находится в диапазоне 30–45% и резко повышается с возрастом [19]. Российская Федерация относится к регионам с наибольшим распространением данного заболевания. АГ страдает около 40% взрослого населения, что составляет около 60 миллионов человек [29].

По данным демографического ежегодника России от гипертонической болезни в 2014 г. умерло 19145 человек, от цереброваскулярных заболеваний – 295602 человека [5], причем примерно половина последних также приходится на долю АГ [48]. Большинство больных (83,9 – 87,1%) знают о наличии у них данного заболевания, но лечатся лишь 69,5%, а достигают целевых уровней артериального давления всего 23–24% пациентов [16, 28].

В Томске распространенность АГ составляет чуть менее 50% у мужчин и 40% у женщин, причем эти значения превышают таковые в 1996 г. [26].

Прямая связь уровня систолического артериального давления (САД) и риска сердечно-сосудистых осложнений была многократно доказана. Снижение АД в результате лечения сопровождается пропорциональным снижением этого риска [85]. Снижение САД на каждые 10 мм рт. ст. значительно уменьшает риск инсульта, сердечной недостаточности и, тем самым, смертности от всех причин на 13% [68]. По данным метаанализа 147 рандомизированных исследований применение комбинации из трех антигипертензивных препаратов снижает риск

коронарных событий на 46%, а мозгового инсульта – на 62% [112]. В связи с этим особенно важным представляется лечение гипертонической болезни, включающее как снижение АД, так и органопroteкцию.

1.2 Механизмы регуляции артериального давления

Все механизмы регуляции АД условно подразделяются на краткосрочные (ответ на ишемию центральной нервной системы (ЦНС), системы баро-, хемо- и волноморецепторов), промежуточного времени действия (ренин-ангиотензиновая система (РАС), стресс-индуцированная релаксация сосудов, капиллярная фильтрация) и длительного действия, связанная в большей степени с работой почек, а также с функцией эндотелия. Механизмы эти взаимосвязаны и при необходимости более быстрые из них способны активировать более длительные. Стойкое преобладание активности прессорных систем играет роль в формировании и поддержании артериальной гипертензии.

1) Барорефлекторная обратная связь состоит в следующем: барорецепторы располагаются преимущественно в дуге аорты и каротидном синусе, сигнал от них поступает в сосудодвигательный центр продолговатого мозга, а оттуда – к преганглионарным симпатическим и парасимпатическим нейронам и нейронам гипоталамуса, секретирующим антидиуретический гормон (АДГ). При снижении артериального давления уменьшается импульсация от барорецепторов, что приводит к увеличению симпатического тонуса, а, следовательно, к сужению артериол, повышению тонуса вен, увеличению частоты и силы сердечных сокращений, выбросу норадреналина надпочечниками и далее, если этого недостаточно, запуску среднесрочных механизмов. При повышении АД и растяжении сосудистой стенки происходит обратная реакция – торможение симпатических нервов и их сосудосуживающего влияния [1].

Увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК) под действием АДГ ведет к возрастанию объема предсердий и желудочков, повышается активность

предсердного и мозгового натрийуретических факторов, ведущая к вазодилатации и усилению натрийуреза.

2) Система хеморецепторов тесно связана с барорецепторным контуром. Хеморецепторы располагаются преимущественно в каротидных тельцах в месте бифуркации общих сонных артерий с двух сторон. Каротидные тельца имеют размер от 1,5 до 7 мм, наилучшее кровоснабжение в человеческом теле и иннервируются ветвями языкоглоточного нерва, вагуса и симпатическими волокнами от близлежащего шейного симпатического ганглия. Хеморецепторы чувствительны к недостатку кислорода, избытку углекислого газа и ионов водорода (ацидозу) [158]. При выраженной гипотензии - САД менее 80 мм рт. ст. - сигналы от них поступают в сосудодвигательный центр, что препятствует дальнейшему снижению АД: активируется симпатическая нервная система и ингибируется функция барорефлекса. Большее значение хеморецепторный контур играет в респираторном контроле, нежели в регуляции артериального давления.

3) В стенках предсердий и полых вен располагаются волюморецепторы, чувствительные к растяжению. Импульсация от них влияет преимущественно на тонус вен, а также на выработку ренина и АДГ. В норме антидиуретический гормон регулирует осмотическое равновесие крови, но в экстренной ситуации (при уменьшении стимуляции баро- и волюморецепторов) приводит к задержке жидкости почками и генерализованному сужению сосудов на периферии. При этом спазм сосудов жизненно важных органов не происходит, в них сохраняется кровоток.

4) При ишемии ЦНС, в том числе продолговатого мозга, возбуждается сосудодвигательный центр, что приводит к активации симпатического отдела нервной системы, вазоконстрикции на периферии и увеличению сердечного выброса. Считается, что эти эффекты возникают при накоплении углекислого газа вследствие замедления кровотока. Возможно, играет роль также накопление лактата и других веществ. Это сильнейший механизм поддержания адекватного кровотока в головном мозге: центральное АД способно повышаться до 250 мм рт. ст., спазм периферических сосудов может достигать полной окклюзии, а

выработка мочи почками полностью прекратиться. Реакция на ишемию ЦНС возникает при снижении САД ниже 60 мм рт. ст., является экстренной мерой для обеспечения выживания и не может относиться к механизмам регуляции АД в нормальных условиях.

5) Еще одним компенсаторным механизмом поддержания артериального давления является стресс-индуцированная релаксация сосудов. Когда давление в кровеносном русле становится слишком высоким, растяжимость гладкомышечных сосудистых стенок повышается. Растяжение сосудов продолжается в течение минут или часов до достижения оптимального для организма САД.

6) Механизм капиллярной фильтрации также прост: при повышении внутрикапиллярного давления повышается проницаемость сосудистой стенки, и происходит фильтрация жидкости в интерстициальное пространство, снижение объема циркулирующей крови и систолического АД. И, наоборот, при снижении капиллярного давления происходит реабсорбция жидкости из тканей для восстановления нормального ОЦК и АД.

7) Функция эндотелия. В ответ на системное снижение АД клетками эндотелия продуцируются депрессорные вещества, включая оксид азота (nitric oxide, NO), простациклин, брадикинин и др., вызывающие компенсаторное расширение сосудов и поддержание местного кровотока на необходимом уровне.

Оксид азота образуется с участием фермента эндотелиальной NO-синтазы, субстратом для которой является аргинин. Снижение функции эндотелиальной синтазы оксида азота наблюдается не только при эссенциальной гипертензии, но и при вторичных формах АГ, таких как феохромоцитома и гиперальдостеронизм [7]. Недостаток аргинина также рассматривается как фактор, способствующий развитию эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии [81]. Наиболее сильным конкурентным ингибитором NO-синтазы эндотелиоцитов считается асимметричный диметиларгинин (АДМА). При его накоплении происходит нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации [7]. Повышение

уровня АДМА в крови наблюдается также и при других сердечно-сосудистых заболеваниях, включая ИБС, в частности, при остром инфаркте миокарда [20].

При повышении системного АД происходит выброс прессорных вазоактивных веществ (эндотелин, тромбоксан А₂, тканевой ангиотензин II), местные сосуды сужаются, что предотвращает перегрузку микроциркуляторного русла в данной области. Нарушению функции эндотелия в настоящее время придается большое значение. Этот процесс реализуется в патогенезе ряда заболеваний, включая АГ, атеросклероз, сахарный диабет (СД). Нарушение эндотелиальной функции при АГ, в частности, заключается в избыточной активации тканевой РАС. Повышение концентрации ангиотензина II ведет к гиперпродукции прессорных и угнетению депрессорных вазоактивных веществ, так как их метаболизм тесно взаимосвязан. Разрушается вазодилататор брадикинин, а, следовательно, прекращается его стимулирующее влияние на выработку NO и т.д. Одновременно увеличивается концентрация внутриклеточного кальция, также ведущая к вазоконстрикции.

1.2.1 Эндотелиальная дисфункция

Длительное повышение АД крайне губительно сказывается на функции эндотелия. Эндотелиальная дисфункция является ранним маркером повреждения сосудов при гипертензии и проявляется в нарушении эндотелий-зависимой вазодилатации, барьерной функции, активации воспаления и коагуляции. Повышение провоспалительной активности ассоциировано также с другими заболеваниями, включая ИБС, сахарный диабет, ожирение [35]. Активация симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем у пациентов, страдающих АГ, коррелирует с воспалительной активностью [119]. Процесс воспаления сопровождается Т-лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрацией стенки эндотелия, выделением большого количества цитокинов, медиаторов воспаления, молекул адгезии и матриксных металлопротеиназ (ММП), в результате чего активируются процессы фиброза и пролиферации, агрегации

тромбоцитов и образования свободных радикалов [207]. Остановимся чуть более подробно на ММП, которые в последнее время вызывают большой интерес у исследователей в различных областях медицины.

Семейство матриксных металлопротеиназ представляет собой семейство цинк и кальций-зависимых эндопептидаз, включающее более 20 энзимов, которые по специфичности можно разделить на коллагеназы, желатиназы, стромелизины, матрилизины, а также мембрано-связанные ММП и др. [142]. Они активны при нейтральной pH среды и способны расщеплять почти все компоненты внеклеточного матрикса соединительных тканей. Помимо этого, сейчас хорошо известно, что эти ферменты влияют и на множество клеточных функций: принимают участие в миграции клеток, повреждении, пролиферации и апоптозе. ММП играют ключевую роль в поддержании тканевого гомеостаза, репродукции и ремоделировании ткани, способны воздействовать на биологически активные вещества путем их высвобождения из депо или изменения активности их ингибиторов. ММП участвуют во многих физиологических процессах, таких как эмбриогенез, рост, заживление ран, а также в развитии различных патологических состояний: артритов, злокачественного роста и сердечно-сосудистых заболеваний [23, 186, 187].

Матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9) – желатиназа В – является ферментом системы эндопептидаз, принимающих участие в деструкции и ремоделировании внеклеточного матрикса, репарации, мобилизации матрикс-связанных факторов роста и процессинга цитокинов. ММП-9 определялась в нейтрофилах и макрофагах, в фибробластах, хондроцитах и Т-лимфоцитах после стимуляции их цитокинами, а также в инфицированных клетках [186]. В сосудистой стенке металлопротеиназы обнаруживаются в интиме и меди [154]. ММП-9 принимает участие в процессах деградации компонентов межклеточного матрикса. Субстратом ее воздействия являются различные типы коллагенов, эластин, желатин, фибронектин, остеоонектин, плазминоген и др. [24].

Доказано повышение экспрессии ММП-9 после механического повреждения сосудистой стенки, которое, вероятно, способствует ее

компенсаторному ремоделированию [168]. Недавние исследования, проведенные на пациентах, страдающих гипертонической болезнью, показали, что с высокой долей вероятности повышенный уровень циркулирующих матриксных металлопротеиназ, в особенности ММП-9, приводит к повышению сосудистой жесткости и развитию сердечно-сосудистых осложнений в целом [208]. Выдвинуты предположения о возможности использования ингибиторов этих ферментов в составе медикаментозной терапии АГ [93].

Количество вновь синтезируемых ММП регулируется в основном на уровне транскрипции, а протеолитическая активность существующих контролируется как активацией проферментов, так и подавлением активных ферментов тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП) [23].

ТИМП экспрессируются во всех органах и тканях. Большинство из них ингибирует активные формы металлопротеиназ, в то время как ТИМП-1 подавляет активность про-ММП-9, предшественника металлопротеиназы-9. Установлено, что ингибиторы ММП подавляют пролиферацию гладкомышечных клеток и вызывают апоптоз гипертрофированных миоцитов *in vitro* [51]. Существуют исследования, подтверждающие повышенный уровень ТИМП-1 у пациентов, страдающих АГ и не получающих лечения, по сравнению со здоровой группой. Было показано, что повышенный уровень ТИМП-1 коррелирует с ультразвуковыми показателями диастолической дисфункции левого желудочка (индекс E/A, время изоволюмической релаксации) и рассматривается как маркер фиброза [74].

1.2.2 Ведущая роль почек в механизмах длительного поддержания артериального давления

Прессорный диурез – один из самых эффективных механизмов длительного поддержания среднего АД. Повышение артериального давления автоматически приводит к увеличению давления в системе почечной артерии, и, соответственно, усилению почечной фильтрации, натрийуреза и диуреза.

Эффекты системной ренин-ангиотензиновой системы можно отнести к механизмам регуляции АД промежуточного времени действия. Предшественник ренина – проренин находится в юкстагломерулярном аппарате почки. При снижении АД высвобождаются активные молекулы ренина, которые персистируют в крови около 30 минут. Под их действием белок плазмы ангиотензиноген преобразуется в ангиотензин I, который обладает слабым вазоконстрикторным эффектом. Далее, преимущественно в мелких сосудах легких, под действием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), который содержится в эндотелиальных клетках этих сосудов, молекула преобразуется в ангиотензин II – мощный вазоконстриктор, время действия которого ограничивается 1–2 минутами. Далее происходит его инактивация группой сывороточных и тканевых энзимов – ангиотенгиназ.

Механизм действия ангиотензина реализуется двумя способами:

1) прямое действие ангиотензина вызывает спазм артериол, ведущий к повышению периферического сосудистого сопротивления, и некоторое повышение тонуса вен, ведущее к увеличению венозного возврата и сердечного выброса. Происходит также спазм почечных артериол, в результате чего снижается почечный кровоток, и, как следствие, уменьшается фильтрация и увеличивается реабсорбция в почечных канальцах. Кроме того, непосредственное действие ангиотензина на клетки почечных канальцев вызывает усиленную реабсорбцию натрия и воды;

2) непрямой эффект ангиотензина через активацию секреции альдостерона адренергическими железами также ведет к усилению реабсорбции натрия и последующей задержке воды с увеличением объема межклеточной жидкости и, таким образом, к длительному повышению АД. По некоторым данным прямой эффект ангиотензина II на почки является более сильным, чем опосредованный [88].

Избыток ионов натрия стимулирует синтез антидиуретического гормона, сопровождающийся задержкой жидкости.

Таким образом, хотелось бы подчеркнуть сложность, многочисленность и взаимосвязанность механизмов поддержания нормального уровня артериального давления в организме. Это целостная многоступенчатая система, и разделение ее по срокам действия весьма условно. Гипертоническая болезнь является гетерогенным заболеванием и возникает как следствие комбинации различных нарушений в частных системах регуляции артериального давления.

1.3 Понятие резистентности, псевдорезистентность

На сегодняшний день более восьми различных классов антигипертензивных препаратов может использоваться для лечения АГ. Тем не менее, в последнее время все большее распространение получает резистентная к лечению форма заболевания. Под ней понимают отсутствие контроля АД при приеме, как минимум, трех антигипертензивных препаратов в адекватных дозах, один из которых диуретик, в сочетании с немедикаментозными методами лечения (модификация образа жизни) при условии приверженности к терапии [11]. Достижение нормализации АД при приеме четырех и более препаратов также относят к резистентной АГ [44]. Естественно, что наличие резистентности к проводимому лечению сопряжено с высочайшим риском кардиоваскулярных осложнений [58]. У данной категории пациентов гораздо чаще встречаются поражения органов-мишеней, чем среди больных АГ в целом [50, 52]. Распространенность резистентной формы среди лиц, страдающих ГБ, оценить достаточно сложно. По данным зарубежных регистров в развитых странах она варьирует от 8,9% до 35% [44, 61, 177].

Помимо понятия «резистентной АГ», существует также термин «неконтролируемая АГ», и их не стоит объединять [9]. В отличие от первого, второе понятие не имеет четкого определения. Сюда относятся случаи так называемой псевдорезистентности: нерациональная фармакотерапия, отсутствие приверженности к лечению либо отказ от него по психосоциальным причинам [190]. По данным Calhoun и соавторов, до 40% пациентов бросают лечение в

первый год после его назначения [44]. В Российской Федерации приверженность также низка и составляет порядка 20–30% [8].

У небольшой части пациентов «резистентность» обусловлена эффектом «белого халата» [40], хотя, по некоторым данным, процент таких людей достигает тридцати [44]. Феномен «белого халата» состоит в определении повышенного уровня АД в кабинете врача при нормальных его показателях в домашних условиях. Естественно, что у данной группы пациентов степень повреждения органов-мишеней существенно меньше, чем в группе больных с истинной АГ, и ниже общий сердечно-сосудистый риск. Простым способом диагностики этого состояния является суточное мониторирование артериального давления (СМАД) [156].

Кроме того, нельзя не учитывать «псевдогипертонию» у пожилых пациентов вследствие повышения жесткости сосудов из-за атеросклеротических поражений [44] и случаи попросту неправильного измерения АД.

1.3.1 Возможные причины резистентности артериальной гипертензии к терапии

В литературе рассматривается большое количество причин феномена резистентности. По различным данным распространенность вторичных форм АГ среди этих пациентов составляет от 5 до 11% [27, 77]. Наиболее частыми причинами вторичной резистентной гипертензии считают первичный гиперальдостеронизм, стенозы почечных артерий и хроническую болезнь почек (ХБП). Реже встречаются такие причины, как катехоламин-продуцирующие опухоли, коарктация аорты, синдром Кушинга, гиперпаратиреозидизм [110]. Далеко не последнюю роль в формировании резистентности играет синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [25], который американской ассоциацией кардиологов отнесен также к вторичным формам АГ.

К факторам риска развития гипертензии, резистентной к медикаментозной терапии, относят возраст, женский пол, более высокий исходный уровень САД,

ожирение, наличие СД 2 типа, метаболического синдрома, гипертрофии левого желудочка, а также повышенное потребление соли, алкоголя и низкий уровень образованности [44, 52, 87, 133]. При обследовании 114 больных с резистентной АГ Pales J. с коллегами предикторами этого состояния обозначили исходно высокую степень АГ, старший возраст и высокую вариабельность АД [149].

По некоторым данным среди резистентной большой процент составляет изолированная систолическая артериальная гипертензия (ИСАГ) [116]. Поэтому существенное внимание в последнее время уделяется уровню пульсового артериального давления (ПАД).

Возрастание ПАД, как и изолированную систолическую АГ, можно рассматривать как показатель снижения эластичности сосудов. Пульсовое АД отражает взаимодействие ударного объема сердца и эластических свойств артериального русла, в частности – магистральных сосудов. Аорта и отходящие от нее основные ветви в норме характеризуются высокой эластичностью за счет волокон коллагена и эластина. Возрастающая жесткость крупных артерий ведет к повышению пульсового АД вследствие уменьшения податливости их стенок, что оказывает влияние на распространение пульсовой волны. Длительное повышение АД ассоциировано со структурными и функциональными повреждениями как крупных, так и мелких артерий, которые в свою очередь способствуют поддержанию гипертензии, формированию резистентности к терапии и возникновению осложнений [93].

Особенности образа жизни

Повышенное потребление соли, несомненно, может приводить к недостаточной эффективности медикаментозной терапии. Речь идет о развитии АГ вследствие перегрузки объемом из-за избыточной задержки воды. Кроме того, множество работ посвящено изучению солечувствительности у пациентов, страдающих гипертонической болезнью. Высказывались предположения о роли солечувствительности в развитии и неблагоприятном течении АГ в сочетании с инсулинорезистентностью и повышенной активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы [46]. Наиболее чувствительными к соли считают

пожилых, страдающих диабетом 2 типа и хронической болезнью почек пациентов [38, 156].

Помимо диеты, немалое значение имеют лекарственные средства (ЛС), принимаемые пациентом помимо антигипертензивных препаратов. Сюда относятся нестероидные противовоспалительные средства, различные симпатомиметики, включая некоторые препараты для снижения веса и сосудосуживающие назальные капли, глюкокортикостероиды [27] и другие иммуносупрессоры, эстроген-содержащие оральные контрацептивы, анаболические стероиды, эритропоэтины и т.д. Кроме того, нужно учитывать злоупотребление алкоголем, которое также сопровождается повышением АД [44].

Ожирение

Известно, что ожирение усугубляет течение АГ. Жировая ткань рассматривается как эндокринный орган, способный активировать ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, способствуя задержке натрия и воды и гиперволемии. В исследовании Rossi и соавторов показана корреляция индекса массы тела (ИМТ) и уровня альдостерона плазмы у пациентов без первичного гиперальдостеронизма [167]. Таким образом, стоит рассмотреть и «нейроадренэргическую теорию». Гиперсимпатикотонию у людей, страдающих ожирением, пытались объяснить различными механизмами, включая гиперинсулинемию и высвобождение лептина из адипоцитов. При абдоминальном ожирении происходит компенсаторная активация СНС, направленная на повышение энергетических затрат организма и стабилизацию массы тела. Однако, в патологических условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии симпатическая гиперстимуляция сердца, сосудов и почек вызывает АГ [22]. Вероятнее всего, механизм возникновения АГ при ожирении связан с взаимодействием РААС и СНС. Посредством почечных симпатических нервов осуществляется стимуляция высвобождения ренина, а при блокаде рецепторов ангиотензина у лиц с АГ и ожирением регистрируется существенное угнетение СНС [191]. Помимо этого, при ожирении адипоцитами синтезируется

избыточное количество провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухолей и др.), усугубляющих эндотелиальную дисфункцию при АГ.

Синдром обструктивного апноэ сна

Данный синдром характеризуется эпизодами повторяющейся полной или частичной обструкции верхних дыхательных путей во время сна. Соответственно, происходят остановки дыхания или значительное уменьшение его амплитуды. Эпизоды апноэ и гипопное сопровождаются снижением сатурации, что, в свою очередь, при тяжелом течении СОАС, приводит к развитию гипоксии [188]. Помимо этого, эпизоды апноэ во сне обычно вызывают микропробуждения, что приводит к фрагментации сна и нарушению его структуры: исчезают глубокие стадии, увеличивается продолжительность поверхностных фаз. Субъективно это проявляется ощущением неполноценности сна и приводит к выраженной сонливости днем. Но это не единственная проблема. При обструктивном апноэ происходит активация симпатической нервной системы, провоцирующая спазм периферических сосудов, повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений. Многочисленные данные клинических и эпидемиологических исследований свидетельствуют о взаимосвязи СОАС с АГ и нарушениями ритма [41, 132]. В связи с этим, синдром обструктивного апноэ сна рассматривается как «новый» фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Доказано наличие более высокого уровня альдостерона у лиц, страдающих апноэ сна [42], и наличие корреляции между уровнем этого гормона и тяжестью СОАС [159]. Thomopoulos и соавторами было показано повышение содержания провоспалительных цитокинов у пациентов с СОАС независимо от пола, возраста и уровня АД, в том числе асимметричного диметиларгинина, играющего не последнюю роль в патогенезе АГ [188]. По мнению некоторых авторов, СОАС является самой распространенной причиной возникновения резистентности АГ к лечению [152]. К сожалению, недавние испытания говорят о том, что эффект от специфического лечения обструктивного апноэ в отношении снижения АД у этих пациентов крайне мал [103].

Гиперальдостеронизм

Первичный гиперальдостеронизм, или синдром Кона, развивается при наличии избыточной продукции клубочковой зоной коры надпочечников альдостерона и низкой активности ренина плазмы. Под действием альдостерона происходит усиление реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах, что ведет к гиперволемии и АГ, а повышение экскреции калия – к развитию гипокалиемии [14]. Более того, последние исследования подтверждают прямое воздействие альдостерона на гладкомышечные клетки сосудов, приводящее к нарушению их гомеостаза и вазоконстрикции [58]. Определенные трудности вызывает диагностика гиперальдостеронизма. Гипокалиемия развивается, зачастую, гораздо позднее, чем АГ, и, по мнению некоторых авторов, не может являться скринингом данного состояния. По результатам исследований Pisoni и коллег только у половины пациентов с резистентной АГ и первичным гиперальдостеронизмом наблюдалось снижение уровня калия в сыворотке [156]. При обследовании (компьютерная, магнитно-резонансная томография) у этих больных обнаруживают одно- или двухсторонние аденомы или гиперплазию надпочечников, однако, у части лиц с биохимически подтвержденным гиперальдостеронизмом изменений со стороны надпочечников не находят [184]. Определяют также альдостерон-рениновое соотношение, но и здесь вероятны как ложноотрицательные (при приеме ингибиторов АПФ и диуретиков), так и ложноположительные результаты (при приеме бета-блокаторов и оральных контрацептивов) [58].

Помимо первичного, различают вторичный и псевдогиперальдостеронизм. Оба этих состояния зачастую также сопровождаются АГ; в диагностике существенную роль играет клиника основного заболевания [3].

На сегодняшний день гиперальдостеронизм – это одна из самых недодиагностированных причин АГ. Распространенность этого состояния у больных с резистентной гипертензией составляет более 10% [12, 60], а по некоторым данным она достигает 20% [110]. Вероятно, здесь требуется более пристальное внимание, так как показано, что пациенты с первичным

гиперальдостеронизмом находятся в группе более высокого риска кардиоваскулярных осложнений, чем больные с ГБ без эндокринных нарушений. Добавление к терапии антагонистов минералокортикоидных рецепторов улучшает эффективность антигипертензивной терапии независимо от биохимических критериев данного патологического состояния [32].

Хроническая болезнь почек

ХБП чаще всего является результатом диабетической, гипертензивной или сложного генеза нефропатии (сочетание этих двух патологических состояний). Шансы на достижение целевого АД при хронической болезни почек с низкой скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) довольно малы. Механизмы повышения АД при ХБП также связаны с задержкой натрия и воды и активацией РААС [158].

Инсулинорезистентность

Под инсулинорезистентностью понимают снижение биологического ответа тканей на эффекты инсулина [22]. Нарушения могут возникать на разных уровнях: пререцепторном (изменение структуры инсулина), рецепторном (недостаточное количество рецепторов или их аффинности в связи с генетическими дефектами, повышенное их использование, уменьшение их плотности в результате гипертрофии адипоцитов), нарушения на пострецепторном уровне (транспорт глюкозы, протеинкиназный каскад). Основная причина нарушения транспорта глюкозы – ожирение и связанное с ним повышение концентрации свободных жирных кислот (СЖК) в крови. Из-за их избытка метаболизм части СЖК идет по «ложному пути», в результате чего образуются различные биологически активные метаболиты (церамиды, диаглицерол, ацил-коэнзим А), которые препятствуют передаче инсулинового сигнала, тем самым нарушая транспорт глюкозы [6]. Существенную роль в формировании ИР играют гормоны, синтезируемые жировой тканью (лептин, адипонектин, резистин). В частности, адипонектин стимулирует формирование инсулинового рецептора, окисление СЖК. При ожирении уровень адипонектина снижается, соответственно уменьшается действие инсулина в скелетных мышцах

и печени, увеличивается поступление жирных кислот в печень и развивается инсулинорезистентность [22]. Резистин снижает чувствительность клеток к инсулину. Лептин формирует чувство насыщения, активирует катаболизм жировой ткани, уменьшая размеры адипоцитов, снижает выделение инсулина в кровь, воздействуя на ЦНС, преимущественно в гипоталамической области [22, 122]. Также существуют данные о связи повышенных концентраций лептина в крови с риском развития АГ независимо от массы тела и инсулинорезистентности [76].

Формирование лептино- и инсулинорезистентности в последнее время в большой степени связывают и гиперактивацией СНС [174]. Показано, что длительная гиперинсулинемия сопровождается повышением активности симпатической нервной системы и ростом уровня катехоламинов крови [82], что, в совокупности с метаболическими нарушениями, приводит к дисфункции РААС [111]. При СД 2 типа, кроме того, происходит увеличение секреции ангиотензиногена в почках под влиянием гипергликемии. Это связано с повышением экспрессии гена ангиотензиногена в условиях высоких концентраций глюкозы в крови, в норме подавляемое инсулином [22].

Под влиянием гиперинсулинемии происходит нарушение трансмембранного потока ионов, в том числе и в гладкомышечных клетках сосудов. При этом повышается их чувствительность к катехоламинам, ангиотензину II, что способствует повышению АД [22]. В тоже время японскими исследователями было показано, что повышение симпатической активности, наоборот, предшествует и является причиной гиперинсулинемии и артериальной гипертензии [134].

В любом случае, инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа играют существенную роль в развитии и поддержании резистентности АГ к терапии. Артериальная гипертензия, в свою очередь, встречается у большинства пациентов с сахарным диабетом и повышает риск развития таких его осложнений как диабетическая ретинопатия, нефропатия и полинейропатия [49]. Метаанализ 102 проспективных исследований показал, что наличие сахарного диабета 2 типа

увеличивает риск развития сердечно-сосудистых катастроф в 2 раза, независимо от наличия других факторов риска [171]. Поэтому сочетание сахарного диабета с артериальной гипертензией представляется особенно опасным.

Барорефлекторная недостаточность (несостоятельность)

Безуспешность антигипертензивной терапии может являться следствием барорефлекторной несостоятельности. Причиной может стать оперативное вмешательство либо травмы шеи, лучевая терапия рака горла, дегенеративные заболевания нервной системы. В большинстве случаев этиология этого состояния остается неясной, а само оно встречается довольно редко и трудно диагностируется. В клинической картине доминирует резистентная АГ, характеризующаяся высокой вариабельностью с эпизодами гипотонии. Гипертензия провоцируется эмоциональным напряжением, стрессом, болью, сопровождается тахикардией, чувством жара. При этом существенно повышается концентрация норадреналина плазмы, а в периоды нормотонии сохраняются нормальные уровни катехоламинов. При гипотонии пациенты, наоборот, испытывают пресинкопальные симптомы.

1.3.2 Роль симпатической нервной системы в патогенезе резистентной артериальной гипертензии

Как правило, на ранних этапах развития гипертоническая болезнь протекает со значительным повышением активности симпатической нервной системы. Целый ряд эффектов гиперсимпатикотонии провоцирует повышение АД:

- Повышение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) при стимуляции α -адренорецепторов гладкомышечных клеток артериол, а также уменьшение почечного кровотока за счет констрикции артериол почек;
- Повышение минутного объема крови при увеличении частоты сердечных сокращений (ЧСС) и сократимости левого желудочка, а также в результате веноконстрикции под действием норадреналина, приводящей к увеличению венозного возврата к сердцу;

- Наконец, активация РААС при стимуляции β -адренорецепторов юкстагломерулярного аппарата почек [21].

По современным представлениям роль симпатической нервной системы в патогенезе артериальной гипертензии трудно переоценить. Повышенная адренергическая активность способствует возникновению, поддержанию и прогрессированию АГ [191], связана с различными механизмами ее возникновения, включая изолированную систолическую АГ, эффект «белого халата» и гипертензию беременных [83]. Повышение тонуса СНС с возрастом доказано в ряде исследований [138, 191, 200]. Уровень спилловера норадреналина у людей, страдающих АГ, в 2–3 раза выше, чем у лиц с нормальным артериальным давлением, вне зависимости от массы тела [67].

Предполагается, что повышенная активация симпатической нервной системы является ключевым звеном патогенеза АГ, резистентной к медикаментозной терапии [191]. Она объединяет такие состояния как ожирение, гиперинсулинемию, СОАС и гиперальдостеронизм. Сочетание этих факторов не просто сопутствует резистентности АГ к лечению, а является причиной ее возникновения. Конечно, все механизмы взаимодействия этих факторов до конца не ясны.

Доказано, что активность СНС в различных органах неодинакова. Так при ожирении в сочетании с гиперинсулинемией отмечено повышение активности периферической симпатической нервной системы в почках и снижение ее в сердце [33]. При почечной гиперсимпатикотонии происходит нарушение функции длительной регуляции АД: повышение канальцевой реабсорбции натрия, задержка воды, повышение выделения ренина, а также уменьшение почечного кровотока за счет спазма артериол и снижения скорости клубочковой фильтрации [56]. Медиатор СНС норэпинефрин усиливает активность натрий-калиевой-АТФазы в эпителиальных клетках проксимальных почечных канальцев, способствуя задержке натрия. Показано, что интенсивность канальцевой реабсорбции натрия и воды пропорциональна плотности симпатической

иннервации почек [79]. При снижении активности симпатических нервов почек натрийурез, наоборот, возрастает [136].

Таким образом, длительная гиперактивация главной прессорной системы организма – симпатического отдела нервной системы, преимущественно посредством влияния на функцию почек, приводит к хронической задержке жидкости и формированию стойкой АГ, резистентной к медикаментозной терапии.

1.4 Лечение резистентной артериальной гипертензии

1.4.1 Возможности фармакотерапии

По результатам крупного ретроспективного когортного исследования, включавшего 205750 пациентов с артериальной гипертензией, у каждого пятидесятого из них развивалась резистентность к лечению. Риск сердечно-сосудистых осложнений у таких больных почти в 1,5 раза превышал таковой у лиц с контролируемым АД [52]. Поэтому особенно важным представляется лечение данной категории больных.

При лечении резистентной к медикаментозной терапии артериальной гипертензии не стоит забывать об общих принципах, включающих изменение образа жизни: снижение потребления соли, диету с пониженным содержанием жиров, богатую пищевыми волокнами, снижение веса и повышение физической активности [110].

Что касается фармакотерапии, несомненно, важным является рациональная комбинация антигипертензивных препаратов [110]. Резистентная гипертензия требует агрессивного лечения для достижения целевого АД. Однако, показано, что зачастую интенсивность терапии снижается в течение года после постановки диагноза «резистентная АГ», что приводит к ухудшению контроля АД [53].

Так как одной из причин резистентности АГ к лечению является повышенная задержка жидкости, необходимым компонентом терапии являются

диуретики. Множество исследований подтверждает эффективность тиазидных диуретиков, в том числе хлорталидона, петлевых - торасемида, а у пациентов с ХБП - фуросемида [110]. Поскольку патогенетические механизмы резистентности зачастую связаны с повышенным уровнем альдостерона, назначение его антагонистов (в частности, спиронолактона) в качестве четвертого препарата также может давать хорошие результаты [157, 166, 181].

На этапе научной разработки пребывают новые лекарственные препараты. Новой фармакологической мишенью рассматривался ренин, однако, преимущество его прямого ингибитора алискирена при резистентной артериальной гипертензии не доказано, к тому же, во многих случаях сопряжено с множеством нежелательных эффектов [10].

Весьма перспективным представляется внедрение генных технологий в лечение сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, продемонстрирован лечебный эффект при внутривенном введении (в составе плазмидных векторов) генов, отвечающих за экспрессию предсердного натрийуретического фактора, эндотелиальной NO-синтазы и калликреина [4], кроме того, блокирование рибонуклеиновой кислоты ряда рецепторов приводит к снижению АД. Проблем в этой области еще очень много и самая большая из них – безопасность.

1.4.2 Инвазивные методы лечения резистентной артериальной гипертензии

В связи с появлением в последние годы возможности малотравматичного доступа к внутренним органам, хирургические методы лечения АГ получают все большее распространение.

Стимуляция каротидного синуса

При стимуляции барорецепторов происходит уменьшение влияния симпатической нервной системы на сердце, периферические сосуды и почки, вызывающее отрицательный инотропный эффект, вазодилатацию и уменьшение секреции ренина. Кроме того, усиление ваготонии приводит к снижению ЧСС.

Метод электрической стимуляции каротидного синуса зародился еще в XIX веке. В 1836 г. А. Купер первым описал роль барорецепторной системы

каротидного синуса в регуляции АД, а в 1891 г. Х. Херинг показал на собаках, что стимуляция каротидного синуса приводит к значительному снижению АД и замедлению сердечного ритма. Чуть позже П. Корнер выявил повышение системного артериального давления у кроликов при двустороннем пересечении нервов каротидного синуса. Предпринимались различные попытки воздействовать на рецепторы этой области, в том числе заблокировать их с помощью лидокаина или прокаина, стимулировать с помощью эпинефрина. Другие исследователи воздействовали на рецепторы каротидного синуса с помощью некой шейной манжеты. Это устройство позволяло создать отрицательное давление вокруг шеи, в результате чего возрастало внутрисосудистое давление в каротидной зоне, происходила стимуляция барорецепторов. При этом системное АД снижалось, замедлялся сердечный ритм, уменьшался сердечный выброс.

Возможность воздействия на барорецепторы электростимуляцией была показана на собаках и приводила к стойкому снижению АД [118]. Далее разными исследователями постепенно усовершенствовалась конструкция самого устройства. Первое крупное клиническое исследование эффективности стимуляции каротидного синуса с долгосрочной имплантацией устройства проведено с использованием системы Rheos (CVRx, Inc. Minneapolis, MN), созданной в США. Это устройство размером с кардиостимулятор состоит из генератора импульсов и двух электродов. С помощью программного обеспечения неинвазивным методом можно контролировать состояние генератора, а также изменять настройки частоты и напряжения импульсов для оптимизации работы. В исследовании DEBuT-HT участвовало 45 пациентов с резистентной АГ, которых наблюдали в течение двух лет после имплантации устройства. Наблюдалось стойкое снижение АД на 21/12 мм рт. ст. через 3 месяца и на 33/22 мм рт. ст. через 2 года [172]. При извлечении устройства уровень АД возвращался к исходному, при возобновлении терапии снова снижался. Позже было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование на 265 пациентах – Rheos Pivotal Trial. Была подтверждена эффективность, безопасность

и стойкое снижение АД у пациентов. Однако, ранний ответ (снижение АД на 10 мм рт. ст. и более от исходного) был получен у 54% больных по сравнению с 46% в группе контроля, что не являлось статистически значимым. Сорок пациентов продолжали наблюдаться в течение 5 лет после имплантации устройства. У них сохранялся антигипертензивный эффект: снижение систолического > 30 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) > 16 мм рт. ст., а также сократилось количество принимаемых антигипертензивных препаратов. Осложнения в основном были связаны с присоединением инфекции и через год терапии насчитывали 3,7% пациентов [36].

Далее было разработано усовершенствованное устройство Barostim neo. Отличие от Rheos System состояло в меньшей силе электрического импульса, наличии единственного электрода и упрощении процедуры имплантации. Через 3 месяца отмечалось снижение САД в среднем на 26 мм рт. ст. с сохранением эффекта через 6 месяцев лечения [91].

Также в настоящее время проводится изучение эффективности и безопасности другой разработки для воздействия на барорефлекторную зону – каротидный нитиноловый (сплав никеля и титана) стент – MobiusHD. В отличие от обычного каротидного стента, имплантируемого при стенозе артерий, MobiusHD имеет меньшее число распорок и квадратную форму. Предполагается, что его имплантация приведет к стимуляции каротидного синуса посредством его растяжения [148].

Подвздошный артериовенозный шунт

Идея преодоления резистентности путем создания артериовенозного (АВ) шунта не нова. Проводившиеся ранее операции сопровождались высокой травматизацией. Сразу после формирования шунта возрастал венозный возврат и увеличивался сердечный выброс [71]. Первые исследования документировали развитие сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом из-за избыточного сброса крови по шунту [148]. Современная разработка в этой области – система ROX Coupler. Шунт имеет размер 4 мм, он достаточно велик, чтобы избежать спонтанного закрытия, и достаточно мал, чтобы не вызывать

избыточный артериовенозный сброс, кроме того, устанавливается чрезкожно. Первые клинические исследования проводились на 15 пациентах с хронической обструктивной болезнью легких. Первоочередной терапевтической целью было не снижение АД, а улучшение функциональной способности легких, которого получено не было. Вместе с тем, регистрировалось множество осложнений, таких как отеки нижних конечностей и венозный застой, правожелудочковая сердечная недостаточность и венозный тромбоз, но также было отмечено стойкое снижение АД на 13/19 мм рт. ст. после года наблюдения [117].

Следующее исследование системы ROX Coupler проведено на пациентах с артериальной гипертензией, резистентной к медикаментозной терапии. В нем участвовало 77 больных с резистентной АГ, 42-м из которых проведена установка артериовенозного шунта, а 35 вошли в группу контроля, получавшую консервативное лечение. В группе пациентов с установленным АВ-шунтом среднее снижение амбулаторного АД через 6 месяцев составило 13/13,4 мм рт. ст. К сожалению, у 28,6% пациентов были получены осложнения в виде венозного застоя, впрочем, все они прошли самостоятельно либо были устранены медикаментозным лечением [117].

Абляция каротидных тельц

Как описано ранее, каротидные тельца располагаются в бифуркации общих сонных артерий с двух сторон и участвуют в регуляции АД, являясь основным чувствительным звеном хеморецепторного контура. Предполагаемыми причинами гиперактивации хеморецепторов являются локальная гипоперфузия и гипоксия, воспаление, ацидоз, а следствием – повышение АД и минутной вентиляции легких посредством активации симпатического отдела нервной системы и вентролатеральной области продолговатого мозга, а также угнетения функции барорефлекса. Учитывая, что хеморецепторный контур является системой адаптации в условиях острой стрессовой ситуации, предполагается, что в нормальных условиях его гиперактивация ведет к развитию и прогрессированию патологических состояний, обусловленных повышением тонуса СНС [151]. Клинические исследования проводились на пациентах с

первичной нелеченной АГ либо на молодых людях с пограничными значениями АД и отягощенным по гипертонической болезни семейным анамнезом. Выявлено значимое снижение САД и ДАД в результате уменьшения периферического сосудистого сопротивления при подавлении хеморецепторов гипероксией, свидетельствующее о том, что каротидные тельца могут играть роль в раннем патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии [151].

Доклинические испытания на крысах с гипертензией показали значимое снижение АД после аблации каротидных телец, а у животных с нормальным АД его изменений не наблюдалось. Кроме того, денервация каротидных телец приводила к улучшению функции барорефлекса [30], а также препятствовала развитию ГЛЖ в течение 5-месячного наблюдения после оперативного вмешательства [202]. У людей операции по удалению каротидных телец проводятся с 1940-х годов. Из 15 тыс. опубликованных случаев у 5600 пациентов возникали побочные эффекты, преимущественно транзиторные головные боли и временное онемение нижней челюсти. Также зарегистрировано 13 случаев периоперационной летальности, связанных в основном с травматизацией сосудов, либо обусловленных коморбидной патологией. Ни один из случаев не был связан с устранением хемочувствительности каротидных телец [151].

Последние исследования показали снижение офисного АД в среднем на 23/12 мм рт. ст. у 8 из 16 пациентов через 6 месяцев после односторонней аблации каротидных телец и отсутствие серьезных побочных эффектов [161]. В настоящее время планируются более обширные работы в этой области.

Опубликовано совсем небольшое количество результатов доклинических и клинических испытаний по использованию устройств для глубокой стимуляции мозга, стимуляции медиального нерва и вагуса как новых методов воздействия на артериальное давление. Возможно, в будущем некоторые из них найдут широкое применение, но пока эти методики находятся в стадии разработки [139].

Симпатическая денервация почек

Симпатическая система почек играет ключевую роль в патогенезе АГ. Все компоненты почки иннервируются исключительно адренергическими

симпатическими волокнами. При стимуляции α -адренорецепторов снижается внутрипочечный кровоток, стимуляция β_1 -адренорецепторов активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, происходит задержка натрия и воды посредством эфферентных волокон. Почки, в свою очередь, могут влиять на системную симпатическую активность при ишемии и гипоксии благодаря афферентной связи с ЦНС [107, 182]. При гипертензии происходит «перенастройка» работы почек с нарушением таких важных компонентов поддержания адекватного АД, как прессорный диурез и натрийурез [57]. Поэтому уменьшение количества симпатических сигналов к почкам является логичным и патофизиологически обоснованным направлением в лечении (либо профилактике) артериальной гипертензии.

Изучение симпатической иннервации почек началось, как принято, с исследований на животных. У крыс с АГ и повышенной симпатической активностью после проведения ренальной денервации наблюдали снижение АД [31, 124]; стимуляция почечных симпатических нервов у собак приводила к возникновению гипертензии [105]. Хирургическая денервация симпатических нервов чаще всего осуществлялась путем лигирования, а затем реанастомоза почечных артерий или вскрытием адвентициальной оболочки нервного волокна с локальным воздействием на него фенолом. Другая ранняя методика представляла собой избирательное введение в почечные сосуды 6-гидроксидопамина, который разрушал нервные окончания.

Исследования с различными видами экспериментальной гипертензии у животных показали, что селективная денервация почечных артерий снижает симпатическую активность почечных нервов, приводя к уменьшению концентрации норадреналина в почках более чем на 85% по сравнению с исходным значением, падению активности ренина плазмы, повышению почечного кровотока и, как следствие, к снижению АД [189].

Надо сказать, что методы хирургического воздействия на симпатическую нервную систему применялись еще до начала эры современной фармакотерапии и достаточно широко. В 1899 г. R. Smithwick, возглавлявший отделение хирургии в

Бостонском университете (США), предложил операцию для лечения АГ, во время которой выполнялось пересечение чревных нервов и двусторонняя симпатэктомия от I грудного до II поясничного ганглиев. В 1930-1950-х годах метод совершенствовался и активно изучался, объем вмешательства сократился до VIII грудного – II поясничного ганглиев. Частым осложнением была симптоматическая ортостатическая гипотензия, а также последующая дисфункция кишечника и тазовых органов. Метод был сопряжен с высокой периоперационной смертностью, но, несмотря на это, многие пациенты с тяжелой АГ чувствовали себя после вмешательства лучше. При этом также наблюдалось стойкое снижение смертности за период 5-летнего наблюдения более чем на 50% по сравнению с группой на фармакотерапии [180], обусловленное, вероятно, дополнительными эффектами ренальной денервации.

Избирательно повлиять на симпатическую активность почек до последнего времени не представлялось возможным. Региональные элементы симпатической нервной системы расположены глубоко внутри человеческого тела и представляют собой сплетения со сложной и вариабельной топографией. Афферентные и эфферентные симпатические волокна располагаются в адвентиции почечных артерий.

Развитие технологии эндоваскулярных вмешательств предоставило абсолютно новую возможность локального воздействия на региональные структуры СНС. В основе современной методики, предложенной Н. Levin и М. Gelfand в 2003 г., лежит термическое повреждение симпатических почечных нервов с помощью радиочастотной энергии. Одна из первых и наиболее часто используемых систем для проведения ренальной денервации - это Medtronic Ardian Symplicity Catheter System (США), которая состоит из генератора радиочастотных волн и одноразового катетера с управляемым кончиком. Генератор вырабатывает радиочастотные волны мощностью 5–8 Вт и постоянно контролирует температуру и импеданс на кончике катетера. В случае избыточного нагрева ткани происходит автоматическое прекращение абляции (охлаждение вершины катетера происходит естественным током крови).

Контроль импеданса требуется для определения эффективности контакта вершины катетера со стенкой сосуда в зоне аблации. Абляция эффективна только при полном контакте со стенкой, избегая зон выраженного кальциноза и атеросклеротических бляшек в почечной артерии [170]. Импеданс – это физическое понятие, которое определяет электрическое сопротивление ткани (кровь, стенка артерии и т.д.). У каждой ткани человека этот показатель различен, более того, индивидуален, поэтому не существует нормального показателя импеданса. Он определяется у пациента при первом прикосновении катетера к стенке артерии. Важен процент изменения импеданса, он должен колебаться в пределах 10–20 %. Изменение импеданса в этом диапазоне свидетельствует о том, что под воздействием радиочастотной аблации ткань изменила свои физические свойства (свое сопротивление), т.е. проведена безопасная и адекватная деструкция ткани.

Кончик катетера представляет собой платиново-иридиевый электрод, он рентгеноконтрастен и, благодаря этому, выполняет также функцию метки при катетеризации. Под ангиографическим контролем катетер для радиочастотной аблации проводят через бедренную артерию и аорту в почечную артерию до уровня бифуркации и подключают к генератору. После этого с помощью специального механизма, позволяющего ориентировать катетер в нужном направлении, его перемещают проксимально (в сторону аорты). При этом выполняют 4–6 точечных радиочастотных воздействий по 2 мин. с шагом не менее 5 мм и углом вращения 45° по окружности сосуда. Катетер воздействует на симпатические волокна через всю толщу почечной артерии. Абляция приводит к определенному повреждению эндотелия, поэтому после аблации проводится контрольная почечная ангиография для исключения диссекции или тромбоза почечной артерии [170]. Активно внедряется методика дистальной ренальной денервации, воздействующая, в том числе, на сегментарные почечные артерии, с количеством радиочастотных воздействий с одной стороны более восьми.

Разрабатываются и другие методики проведения денервации почек, в частности, ультразвуковая, химическая и крио-абляция симпатических нервов.

Одно из первых исследований с использованием ультразвуковой системы CE-marked PARADIS technology (ReCor Medical, Ronkonkoma, NY, USA) было опубликовано в 2012 г. На 11 пациентах было продемонстрировано стойкое снижение АД, хорошая переносимость и безопасность лечения [123]. Далее Stiermaier и соавторы провели ультразвуковую симпатическую денервацию 24-м пациентам, не давшим ответ на РЧА почечных артерий. Уровень среднесуточного АД снизился с $161,7 \pm 14,6$ мм рт. ст. до $151,6 \pm 11,0$ мм рт. ст. через 6 месяцев, что не являлось статистически значимым [183].

Методика ренальной денервации с введением малых концентраций этилового спирта в периваскулярное пространство была успешно опробована на свиньях, а после проведены и клинические испытания. Впервые на 18 пациентах с резистентной АГ доказана эффективность и безопасность при использовании устройства Peregrine (Peregrine System, Ablative Solutions, Inc., Kalamazoo, MI). У 16 пациентов, обследованных через 6 месяцев, отмечалось значимое снижение АД на 27 ± 5 мм рт. ст. (систолическое) и 12 ± 4 мм рт. ст. (диастолическое) [73].

Еще один способ осуществления ренальной денервации с использованием катетера для криоабляции (Freezor Xtra; Medtronic, Minneapolis, MN, USA) также разработан в США. В отличие от точечных радиочастотных абляций, воздействие холодом осуществляется по всей окружности сосуда. Prochnau с соавторами опубликовали результаты криоабляции у 10 нереспондеров радиочастотной денервации почек. Пациентам проводилось по 4 абляции в каждой почечной артерии длительностью по 4 мин. каждая при температуре -75°C без каких-либо осложнений. Через 3 месяца после процедуры отмечалось значимое снижение офисного и среднесуточного АД, сохраняющееся на сроках 6 и 12 месяцев. В частности, через пол года после процедуры среднесуточное АД снизилось на 35/13 мм рт. ст. [160]. Испытания долгосрочной эффективности и безопасности данной методики продолжаются.

Достаточно новым является метод неинвазивного воздействия на СНС путем чрезкожной электрической стимуляции – transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). В настоящее время опубликован протокол

рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с использованием электростимулятора (Endomed 684, Enraf Noniuns, Rotterdam, Netherlands). Воздействие планируется производить в межпозвоночных пространствах с VII шейного до IV грудного позвонков по 40 мин. 3 раза в неделю в течение четырех недель. Будет проведена оценка различных параметров, включая суточное мониторирование АД, суточное мониторирование ЭКГ, активность СНС, функцию эндотелия и сосудистую жесткость в динамике [196].

1.5 Эффективность радиочастотной аблации почечных артерий

Первые успешные клинические испытания с использованием системы Medtronic Symplicity Catheter System закончились в 2008 г. На 45 пациентах Н. Krum и соавторы показали значимое снижение АД ($-22/-11$ через 6 месяцев и $-27/-17$ мм рт. ст. через 1 год), а также безопасность процедуры [106].

В 2010 г. опубликовано более обширное мультицентровое рандомизированное исследование The Symplicity HTN-2 Trial. Оно включало 106 больных, из них 52 подверглись РЧА почечных артерий и 54 вошли в группу контроля. Через 6 месяцев от начала наблюдения в группе РЧА отмечалось выраженное снижение офисного АД на $32/12$ мм рт. ст., что статистически значимо отличалось от группы контроля, в которой АД не изменилось. У 84 % пациентов через 6 месяцев после ренальной денервации АД снизилось на 10 мм рт. ст. и более, то есть они являлись респондерами. Каких-либо серьезных осложнений либо побочных эффектов оперативного лечения отмечено не было [65]. В обоих исследованиях Symplicity HTN не отмечалось значимого уменьшения количества принимаемых антигипертензивных препаратов у пациентов.

Следующее исследование было спланировано как слепое плацебо-контролируемое. В группы РЧА и контроля (которым проводилась просто почечная ангиография) рандомизировали 535 пациентов в соотношении 2:1. Через 6 месяцев наблюдения по СМАД снижение АД в группе РЧА составило $6,8 \pm 15,1$

мм рт. ст., а в группе контроля – $4,8 \pm 17,3$ мм рт. ст. Разница между группами не являлась статистически значимой. Результаты вызвали бурную реакцию в научном сообществе, было опубликовано множество статей с рассуждениями о причинах провала и будущем ренальной денервации как метода лечения резистентной АГ. Обсуждались технические вопросы самой методики проведения вмешательства [153], а также исходные различия в группах РЧА и контроля, включая значительное количество афроамериканцев в исследовании, генетические особенности которых обуславливают более низкую эффективность инвазивного лечения [101].

На данный момент проводится крупное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование SPYRAL-HTN с жестким отбором пациентов, которое, хочется надеяться, поможет объяснить несоответствие результатов Symplicity-HTN 3 и предыдущих испытаний.

1.5.1 Другие эффекты симпатической денервации почек

Логично предполагать влияние ренальной денервации непосредственно на функцию почек. Два крупных исследования в этой области не выявили изменений скорости клубочковой фильтрации после РЧА почечных артерий [144, 146], а также улучшения внутривисцерального кровотока [129, 146]. Однако, С. Ott и соавторы обнаружили уменьшение альбуминурии через 6 месяцев после катетерного лечения [144] и констатировали замедление прогрессирования гипертонической нефропатии в течение 3-летнего наблюдения [145]. Что касается натрийуреза, данные здесь неоднозначны, видимо, из-за трудности определения данного показателя. В исследовании Röss и его коллег показано увеличение натрийуреза на 13% через 6 месяцев после РЧА, однако, этот эффект был менее выражен у пациентов со стойким снижением АД после оперативного лечения, чем у нереспондеров [157].

Уменьшение гипертрофии левого желудочка после ренальной денервации описано многократно [126, 135, 150]. Также у пациентов с изначально сниженной

фракцией выброса после эндоваскулярного лечения отмечалось ее увеличение [126], наблюдалось улучшение сократимости предсердий и уменьшение фиброза миокарда левого желудочка [135]. Продолжается изучение влияния РЧА на фибрилляцию предсердий и желудочковые аритмии [135].

Palionis с коллегами в небольшом исследовании на 15 пациентах отметили уменьшение каротидно-феморальной скорости пульсовой волны через 6 месяцев после лечения [150]. Mortensen и Brandt независимо друг от друга отметили улучшение показателей индекса аугментации аорты и скорости пульсовой волны плечевой и бедренной артерий, выраженные преимущественно у респондеров, через 6 месяцев после РЧА [39, 137].

Патогенез артериальной гипертензии ассоциирован с ремоделированием сосудов на фоне хронического воспаления [45, 198]. Dörr и соавторы на 60 пациентах подтвердили значимое снижение концентраций провоспалительного цитокина – интерлейкина-6 и высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) через 6 месяцев после ренальной денервации [59].

Несмотря на тесную связь степени симпатической активности, инсулинорезистентности и уровня глюкозы крови [82, 134], результаты исследований в этой области неоднозначны. Mahfoud и соавторы выявили снижение уровня гликемии, инсулина, С-пептида и улучшение чувствительности к инсулину по индексу НОМА у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа, по сравнению с группой контроля через 3 месяца после РЧА. Динамики со стороны уровня гликозилированного гемоглобина не отмечалось, показатели углеводного обмена не коррелировали с уровнями АД [125]. В небольшом исследовании Witkowski с коллегами отметили улучшение показателей постпрандиальной гликемии и гликогемоглобина через 3 и 6 месяцев после оперативного лечения. Кроме того, все исследуемые пациенты страдали синдромом обструктивного апноэ сна, тяжесть течения которого уменьшалась в динамике через полгода после катетерного лечения [204]. Вместе с тем, в исследовании, проведенном исключительно на пациентах с метаболическим синдромом, улучшений гликемического статуса, либо уменьшения

инсулинорезистентности выявлено не было [195]. В связи с этим работа в данной области продолжается и представляет большой интерес.

1.5.2 Предикторы эффективности радиочастотной абляции почечных артерий

Проблема неодинаковой эффективности симпатической ренальной денервации возникла одновременно с самой методикой. Первые исследователи констатировали отсутствие снижения АД более чем у половины пациентов (до 68%). Самым частым предиктором эффективности, отмеченным многими авторами, является более высокий уровень исходного АД [72, 99]. Однако, где проходит четкая граница уровня АД как показания к РЧА, и как быть с пациентами, которые на 5–6 антигипертензивных препаратах в субмаксимальных дозах достигли АГ 1 степени остается неясным. В связи с этим требуется выявление дополнительных, возможно, более четких предикторов эффективности ренальной денервации.

Анатомическое строение почечных артерий достаточно вариабельно, добавочные ветви встречаются у каждого третьего пациента [147]. В литературе есть данные о том, что у нереспондеров ренальной денервации добавочные почечные артерии встречались чаще. В исследовании VonAchen и соавторов показано, что эффективность эндоваскулярного лечения резистентной АГ у пациентов без добавочных почечных артерий на 21% выше по сравнению с таковыми, имеющими одну добавочную артерию, и на 28% выше, чем у имеющих две и более [199]. В исследовании SPYRAL-HTN планируется воздействовать также и на добавочные ветви почечных артерий, если их диаметр будет больше или равен 3 мм.

Так как симпатические нервные волокна в дистальном отделе почечной артерии располагаются более плотно к просвету сосуда [169], усовершенствование самой методики ренальной денервации предполагает

дистальное воздействие на почечную артерию [127, 153], а также большее количество аппликаций [66, 101].

Имеются также данные, свидетельствующие о том, что исходное назначение пациентам антагонистов альдостерона является предиктором эффективности ренальной денервации, тогда как прием вазодилататоров, наоборот, уменьшает ее антигипертензивный эффект [101, 128].

Большой интерес представляет влияние РЧА на функцию почек при ХБП. Пациенты со значительно сниженной скоростью клубочковой фильтрации чаще всего исключались из исследований по причине безопасности. Однако, Vink и соавторы показали отрицательную корреляцию антигипертензивного эффекта РЧА с функцией почек, оцененной по СКФ [197], а в работе Persu выявлена обратная зависимость [155]. Исследования в данной области продолжаются.

Zuern с коллегами было обнаружено, что наличие барорефлекторной недостаточности у пациентов может являться предиктором эффективности РЧА [212]. Окон и соавторы провели исследование на 88 пациентах и обозначили скорость пульсовой волны в аорте, определенную инвазивным методом, как предиктор эффективности РЧА почечных артерий [140].

Изолированная систолическая гипертензия, ассоциированная с повышенной сосудистой жесткостью, является преобладающей у пациентов старшего возраста. При детальной оценке результатов Symplicity-HTN 3 и Глобального регистра Symplicity Mahfoud и соавторы выявили, что наличие изолированной систолической АГ, но не возраст, ассоциировалось с менее выраженным снижением артериального давления после РЧА почечных артерий [128].

Основная причина изолированной систолической АГ – повышенная сосудистая жесткость, которая, наряду с объемом повреждений, определяет резистивные свойства сосудистой стенки. Галектин-3 – относительно новый биомаркер, ассоциированный с воспалением и повышением сосудистой жесткости, фиброзом и ремоделированием миокарда [37]. В недавнем исследовании Schwerg с соавторами показано прогностическое значение галектина-3 для эффективности РЧА почек [175]. Исследовано 42 пациента, подвергшихся ренальной денервации.

У респондеров исходный уровень галетина-3 был выше, само же катетерное лечение на его концентрацию никак не повлияло.

Жесткость, играющая большую роль в патогенезе гипертонической болезни, обуславливается экспрессией и местной концентрацией компонентов экстрацеллюлярного матрикса, таких как коллаген и эластин [142]. Эластин – один из основных компонентов сосудистой стенки – может разрушаться различными ферментами, в том числе металлопротеиназами-2 и 9. В исследованиях была показана корреляция уровня ММП-9 со скоростью пульсовой волны как у лиц с ГБ, так и в здоровой группе контроля. Таким образом, ММП-9 может быть вовлечена в процесс повышения сосудистой жесткости и развития изолированной систолической АГ [209]. Тем не менее, недостаточно изученными остаются изменения активности металлопротеиназ и их ингибиторов под влиянием терапии, в том числе радиочастотной абляции почечных артерий.

В 2016 г. опубликовано интересное исследование: de Jong с коллегами перед симпатической денервацией почек каждому из 14 включенных пациентов проводили электрическую стимуляцию почечных нервов. При этом степень изменения АД достоверно коррелировала со степенью его снижения после оперативного лечения. Недостатком данной методики является ее инвазивность и необходимость общей анестезии [97].

Таким образом, на сегодняшний день мы не имеем четких и доступных для рутинного определения предикторов эффективности симпатической ренальной денервации с возможностью их использования в качестве четких показаний для инвазивного лечения резистентной АГ.

1.5.3 Отдаленные результаты симпатической денервации почек

Помимо непосредственной эффективности радиочастотной абляции почечных артерий, большой интерес представляет долгосрочность антигипертензивного и других эффектов процедуры. В последнее время активно

изучаются отдаленные результаты РЧА. Опубликовано совсем небольшое количество исследований с описанием динамики артериального давления через 24 месяца после вмешательства. В частности, Tsioufis С. и соавторы наблюдали снижение среднесуточных САД и ДАД через 2 года после вмешательства на $-13/-7$ мм рт. ст. в сравнении с исходом. Также констатировано отсутствие отдаленных нежелательных эффектов лечения [192]. Продолжается сбор данных в глобальный регистр Symplicity [130]. В России отдаленные результаты РЧА почечных артерий остаются еще менее изученными. Данные более или менее крупных исследований отдаленных результатов лечения, включая динамику АД, а также отсроченное влияние ренальной денервации на другие показатели, отсутствуют.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика обследованных больных

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. Средний возраст составил 67 [51; 62] лет.

Критерии включения в исследование

1. Мужчины и женщины в возрасте до 80 лет с эссенциальной АГ.
2. Уровень АД 140/90 мм рт. ст. и выше на фоне приема трех и более антигипертензивных препаратов, один из которых диуретик.
3. Письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения

1. Симптоматический характер АГ.
2. Множественные почечные артерии, при условии, что диаметр одной или более артерий менее 3 мм.
3. Нарушение функции почек 4-5 стадии.
4. Выраженный атеросклероз/кальцификация на протяжении большей части общего ствола почечной артерии.
5. Анафилактические реакции на рентген-контрастные препараты в анамнезе.
6. Высокий риск осложнений вмешательства вследствие тяжелых сопутствующих заболеваний или состояний.

Диагноз АГ, резистентной к медикаментозной терапии, устанавливался на основании данных анамнеза, физикального обследования, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования (согласно

рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов от 2013 года).

Средний стаж АГ всех пациентов составил 20 [12; 32] лет. При поступлении у 32 пациентов диагностирована ГБ II стадии, у 45 – III стадия заболевания. Пациентов с I стадией гипертонической болезни, а также с низким и средним 10-летним риском развития сердечно-сосудистых осложнений выявлено не было.

Распространенность факторов риска среди обследуемых больных была следующей: активными курильщиками с длительным стажем являлись 18 человек (23,4%), дислипидемия выявлена у 53 пациентов (68,8%). Ожирением страдали большинство больных. Для определения степени ожирения использовался показатель индекса массы тела, средний уровень которого составил 33,9 [31; 37,2]. При этом избыточная масса тела наблюдалась у 13 (16,9%) пациентов, ожирение I степени у 31 (40,3%), II степени – у 18 (23,4%) и III степени у 11 (14,3%) человек; абдоминальное ожирение наблюдалось так же у большинства – 81,8% (63 человека). При опросе больных отягощенный семейный анамнез (ранние сердечно-сосудистые заболевания у ближайших родственников, <55 лет у мужчин, <65 лет у женщин) отметило 27 (35,1%) пациентов. Сахарным диабетом 2 типа и нарушением толерантности к глюкозе страдали 36 (46,8%) и 8 (10,4%) больных соответственно.

Ишемической болезнью сердца страдали 32 (41,6%) пациента, в том числе острый инфаркт миокарда (ОИМ) перенесли двое. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе отмечено у 9 (11,7%) больных, еще у одного – транзиторная ишемическая атака.

При эхокардиографии (Эхо-КГ) гипертрофия левого желудочка диагностирована у 67 больных (87%). При доплерографии сонных артерий атеросклеротические бляшки выявлены у 64 (81,3%) пациентов, утолщение комплекса интима-медия >0,9 мм – у трех человек (таблица 1).

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

Показатель	Абсолютное количество	% 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 КИМ >0,9 мм	3	3,9
Ишемическая болезнь сердца	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; КИМ – комплекс интима-медия; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.		

Каждый пациент получал индивидуально подобранную схему антигипертензивных препаратов в количестве трех и более, в 100% случаев включавшую диуретик. Среднее количество постоянно принимаемых антигипертензивных ЛС на момент включения в исследование составило $4,2 \pm 0,9$. Количество пациентов, принимавших различное количество препаратов представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Количество постоянно принимаемых антигипертензивных препаратов

Антигипертензивная терапия	Абсолютное количество	% отношение
3-компонентная схема	20	26,0
4-компонентная схема	31	40,2
5-компонентная схема	20	26,0
6-компонентная схема	6	7,8

Большинство больных, помимо диуретиков, получали ингибиторы АПФ либо блокаторы рецепторов ангиотензина (98,7%), кроме одной пациентки, имевшей противопоказания для назначения данной группы препаратов. Более половины получали также β -адреноблокаторы (77,9%) и антагонисты кальция (76,6%). Препараты центрального действия и α -блокаторы получали 22,1 и 10,4% соответственно. Антагонист альдостероновых рецепторов спиронолактон исходно получали 31,2% пациентов (таблица 3).

Таблица 3 – Количество пациентов, получавших различные классы антигипертензивных препаратов

Класс антигипертензивного препарата	Абсолютное количество	% отношение
Диуретик	77	100
Верошпирон	24	31,2
и-АПФ / БРА	76	98,7
Антагонист кальция	59	76,6
β -блокатор	60	77,9
α -блокатор	8	10,4
Препарат центрального действия	17	22,1
Примечание. И-АПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II; β -блокатор – бета-адреноблокатор; α -блокатор – альфа-адреноблокатор.		

Дизайн исследования

После предварительного отбора, включавшего консультативный прием, анализ медицинской документации, сбор анамнеза и физикальный осмотр, всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления. После подтверждения диагноза АГ, резистентной к медикаментозной терапии, и подписания информированного согласия пациенты 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 с изучением отдаленных результатов инвазивного лечения.

В настоящее время стандартом оценки эффективности ренальной денервации является степень снижения АД через 6 месяцев. Данный критерий

широко используется в мировой литературе для удобства сравнения результатов. В связи с этим, в данной работе именно этот показатель был выбран для разделения пациентов на группы. У большинства больных через 6 месяцев уже наблюдалось значимое снижение АД, поэтому такое деление дало возможность ретроспективного сравнения групп по исходным показателям для выявления факторов, возможно, влияющих на эффективность РЧА.

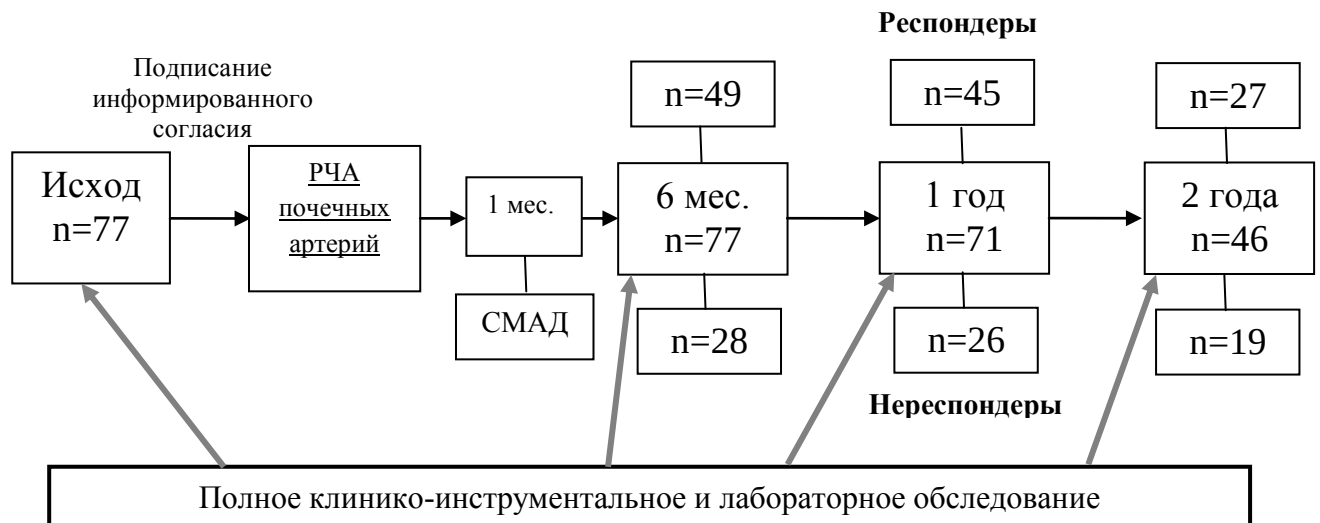


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Итак, через полгода после вмешательства в зависимости от выраженности антигипертензивного эффекта было выделено 2 группы:

- 1 группа – респондеры – пациенты, артериальное давление которых через 6 месяцев после РЧА снизилось на 10 и более мм рт. ст. по сравнению с исходным
- 2 группа – нереспондеры – пациенты, артериальное давление которых через 6 месяцев после РЧА не снизилось, либо снизилось менее чем на 10 мм рт. ст.

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 них. Особый интерес вызывала последующая динамика уровня АД у тех больных, у которых через 6 месяцев выраженного его снижения не наблюдалось. Кроме того, рассматривались отличительные признаки категории пациентов, у которых положительной динамики уровня АД не было за весь период наблюдения, так называемых «тотальных» нереспондеров.

Каких-либо нежелательных явлений, связанных непосредственно с оперативным лечением, ни у одного из больных не наблюдалось. Пункция бедренной артерии в двух случаях осложнилась образованием ложной аневризмы, в связи с чем выполнялось компрессионное лечение дефекта. У одной пациентки наблюдалась острая аллергическая реакция на рентгенконтрастный препарат, которая была купирована внутривенным введением преднизолона. За период двухлетнего наблюдения четверо пациентов умерло, в частности, одна больная умерла от геморрагического инсульта, одна – от острого инфаркта миокарда, двое – от других причин (онкопатология, несчастный случай).

Протокол исследования одобрен локальным Этическим Комитетом НИИ кардиологии г. Томска (протокол № 127 от 26.11.2014).

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинические методы исследования

Всем пациентам, вошедшим в исследование, проводились:

1. Опрос с выявлением жалоб, связанных с повышением артериального давления.
2. Сбор данных анамнеза, включавший стаж ГБ, уровни АД за последние несколько лет, схемы антигипертензивного лечения, наличие таких факторов риска как курение, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний. Также активно выяснялись другие аспекты, способные влиять на уровень АД, включая стресс, гиподинамию, чрезмерное употребление поваренной соли и

алкоголя, возможный прием некоторых ЛС. Оценивалась приверженность пациента к лечению.

3. Физикальное обследование: внешний осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация.

4. Определение антропометрических показателей – рост и вес. Далее рассчитывался индекс массы тела каждого пациента по формуле:

$$\text{ИМТ} = m/h^2,$$

где m – масса тела в килограммах; h – рост в метрах.

Значения ИМТ классифицировались следующим образом: 25–29,9 – избыточная масса тела, 30–34,9 – ожирение I степени, 35–39,9 – ожирение II степени, более 40 – ожирение III степени.

Наличие абдоминального ожирения оценивалось по объему талии (ОТ) пациента: ≥ 102 см у мужчин, ≥ 88 см у женщин.

2.2.2 Лабораторные методы исследования

Всем пациентам на базе клинко-диагностической лаборатории НИИ кардиологии (руководитель – канд. мед. наук, ведущий науч.сотр. Сусллова Т.Е.) выполнялись рутинные методы исследования, включавшие общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, исследование мочи на суточный белок для выявления возможной сопутствующей патологии и противопоказаний к оперативному лечению.

Забор крови осуществлялся стандартным способом из локтевой вены утром натощак. Уровень креатинина крови определялся на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab и выражался в мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study):

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = 175 \times (\text{креатинин сыворотки, мкмоль/л} / 88,4)^{-1,154} \times (\text{Возраст, лет})^{-0,203} \times (0,742 \text{ для женщин}).$$

Пациенты с исходной СКФ <30 мл/мин/1,73 м², что соответствует 4–5 стадии хронической болезни почек, в исследование не включались.

Всем больным исходно и в динамике проводилось исследование липидного спектра крови для выявления дислипидемии как фактора риска у пациентов с АГ. Анализ выполнялся на полуавтоматическом анализаторе фирмы Labsystems FR-900 (Финляндия). Полученные показатели липидного спектра крови каждого больного оценивались индивидуально согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2012 г. [152].

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. Уровни лептина, резистина, адипонектина определяли наборами Mediagnost (Германия); диапазон нормальных значений для лептина: 2,0–5,6 нг/мл для мужчин и 3,7–11,1 для женщин; медиана и межквартильный размах нормальных значений для резистина 6,93 нг/мл [3, 12, 13, 58]; средний уровень адипонектина 8,3 нг/мл. Оксид азота и MMP-2 определяли наборами производства R&D Systems (США). ТИМП-1 и MMP-9 – affymetrix eBioscience (США); диапазон нормальных значений для ТИМП-1 составляет 11–743 нг/мл, для MMP-9 – 2–139,4 нг/мл, для MMP-2 – 139–365 нг/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. Ассиметричный диметиларгинин определяли наборами Immunodiagnostik AG (Германия), нормальные значения – 0,26–0,64 мкмоль/л. Уровень цистатина С определяли наборами Bio Vendor (Чехия), референсные значения у женщин 650–850 нг/мл, у мужчин 740–1000 нг/мл.

В суточной моче, собираемой пациентами в течение 24 часов, определяли потерю белка за сутки, ионы калия и натрия количественным методом на

автоматическом биохимическом анализаторе Konelab, а также катехоламины. Метанефрины и норметанефрины в суточной моче определяли методом иммуноферментного анализа, предназначенного для количественного определения химически модифицированного эпинефрина и норэпинефрина в моче. За норму принималось значение содержания метанефринов 25–312 мкг/сут, норметанефринов – 30–440 мг/сут.

2.2.3 Инструментальные методы обследования

Полное комплексное инструментальное обследование пациентов осуществлялось при сотрудничестве с лабораториями НИИ кардиологии.

1. 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 часов с интервалом в 15 мин. днем и 30 мин. в ночное время. Временной период сна и бодрствования устанавливался с учетом индивидуального режима пациента. 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 восьмидесяти.

Проводилась детальная работа с протоколом суточного мониторирования АД с анализом показателей, полученных в результате автоматической обработки прибором полученных данных. Учитывались следующие показатели:

- Среднесуточное САД и ДАД, рассчитанные как средние значения всех САД и ДАД, зафиксированных прибором за сутки;
- Среднедневное САД и ДАД – среднее значение всех САД и ДАД за период бодрствования;
- Средноночное САД и ДАД – среднее АД за период сна;

- Среднесуточное, среднедневное и средненочное ПАД, рассчитанное как разница между средними значениями САД и ДАД за исследуемый период времени;
- Среднесуточное, среднедневное и средненочное ЧСС, рассчитанное как среднее значение всех измерений ЧСС за сутки, день и ночь;
- Вариабельность АД – естественные физиологические колебания АД в течение суток. Рассчитывается как стандартное отклонение от среднего значения АД отдельно для САД и ДАД за сутки, а также в дневное и ночное время. Пороговые значения вариабельности по данным Кукушкина и соавт. представлены в таблице 4 [13]. Повышение показателей вариабельности может расцениваться как признак повышения тонуса симпатического отдела нервной системы;
- Суточный индекс (СИ) отражает 2-фазный ритм АД, т.е. степень ночного снижения. У здорового человека в ночные часы САД и ДАД должно снижаться на 10–20%. СИ рассчитывается по формуле:

$$\text{СИ} = 100\% \times ((\text{АДд} - \text{АДн}) / \text{АДд}),$$
 где АДд – среднее АД в период бодрствования, АДн – среднее АД в период сна;
- Индекс времени (нагрузка давлением, временной индекс, ВИ) - процент времени, в течение которого АД превышает критический уровень (днем – 135/85 мм рт. ст., ночью – 120/70 мм рт. ст.) за соответствующий временной период (сутки, день, ночь).

Таблица 4 – Пороговые значения вариабельности АД

Показатель	Сутки	День	Ночь
САД, мм рт. ст.	15,2	15,5	14,8
ДАД, мм рт. ст.	12,3	13,3	11,3
Примечание. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.			

2. Эхокардиографическое исследование сердца проводилось на базе отделения функциональной и ультразвуковой диагностики НИИ кардиологии (руководитель – д-р мед. наук, профессор Соколов А.А.) с использованием аппарата ультразвуковой системы EnVisor C HD фирмы Philips (США) в М, В и доплер-режимах. Эхо-КГ выполнялось всем пациентам исходно и в динамике. Оценивались структурные и функциональные изменения сердца, возникающие у больных с ГБ: размер левого предсердия (ЛП) (норма 30–45 мм), масса миокарда (ММ) и индекс массы миокарда (ИММ) левого желудочка, который рассчитывался по формуле:

$$\text{ИММ} = \text{ММ} / S \text{ пов-ти тела},$$

где ММ – масса миокарда левого желудочка; S пов-ти тела – площадь поверхности тела. Наличие ГЛЖ констатировалось при индексе массы миокарда >95 у женщин и >115 у мужчин.

Для оценки диастолической функции левого желудочка определяли максимальную скорость раннего наполнения (E_{mitr}) (норма 42–106 см/с), позднего наполнения (A_{mitr}) (норма 45–105 см/с), их отношение (норма 0,7–1,52) и время изоволюмического расслабления (ВИР) – период между окончанием кровотока в выносящем тракте ЛЖ при одновременной регистрации митрального и аортального потоков (норма 40–90 мс).

3. Динамическая нефросцинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пентатехом проводилась в лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии (руководитель – д-р мед. наук Завадовский К.В.)

Исследование функционального состояния почек проводилось всем пациентам до и после оперативного лечения на всех сроках наблюдения. Исследование проводят в положении больного сидя с установкой детектора гамма-камеры вплотную к спине. Радиофармпрепарат, тропный к почечным структурам, вводят внутривенно в дозе 30–40 мБк (0,8–1,0 мКи) и объеме 1–1,5 мл. Далее получают серии сцинтиграмм с изображением почек в различные временные интервалы с формированием кривых «активность – время». Интерпретацию полученных данных проводят визуальным способом, оценивая поглощение и

выделение каждой почкой радиофармпрепарата, а также на основе количественных показателей реносцинтиграмм. Фильтрационную способность почек отражает время максимального накопления (T_{max}), по периоду полувыведения препарата ($T_{1/2}$) судят об эвакуаторной функции. Данная методика позволила оценить раздельное и суммарное функциональное состояние почек, а также их анатомопографические особенности.

4. Ренальная денервация проводилась в отделении рентгенхирургических методов диагностики и лечения НИИ кардиологии непосредственно заведующим отделения – Баевым А.Е. Процедура аблации осуществлялась эндокардиальным катетером либо системой Symplicity билатерально с доступом через бедренную артерию после предварительной селективной левой и правой почечной ангиографии. В данное исследование включались пациенты со средним суммарным количеством радиочастотных воздействий ≥ 10 .

2.2.4 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10,0. Гипотеза о гаусовском распределении проверялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова (Kolmogorov-Smirnov test) с поправкой Лиллиефорса (Lilliefors). 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 (t-test). 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 (Mann-Whitney U Test), для оценки динамики показателей – тест знаков (Sign Test). Оценка корреляционных связей осуществлялась с использованием рангового коэффициента Спирмена (Spearman rank R). Статистическая значимость различий в частоте появления качественных признаков в группах оценивалась с помощью

критерия χ^2 . Во всех процедурах статистического анализа различия величин оценивались как значимые при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

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

С целью изучения отдаленных результатов ренальной денервации у больных с резистентной АГ нами было проведено открытое проспективное исследование. У 77 пациентов выполнена радиочастотная абляция почечных артерий. Наиболее значимые изменения ожидалось со стороны уровня артериального давления. Через 1 и 6 месяцев после вмешательства всем больным проводилось суточное мониторирование АД, где подтверждалась клиническая эффективность оперативного лечения. Зарегистрировано статистически значимое снижение уровня САД ($p=0,012$) и ДАД ($p=0,005$) через 1 мес. и САД, ДАД и 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 2). Нормализации артериального давления достигли 39% больных, обследованных через 6 месяцев, 35%, обследованных через год, и 53,8% - через 2 года после вмешательства.

Показатели суточного мониторирования АД на различных сроках после РЧА почечных артерий представлены в таблице 5.

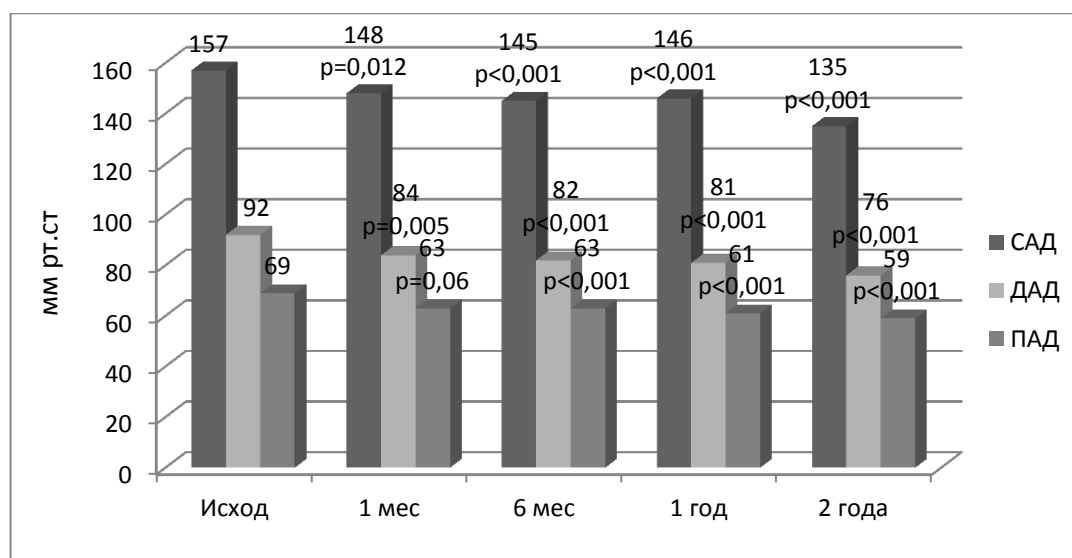


Рисунок 2 – Динамика уровней среднесуточного систолического, диастолического и пульсового АД

Таблица 5 – Динамика показателей СМАД на различных этапах исследования, сравнение с исходными данными (M±SD; Me [LQ; UQ])

Показатель	Исход	6 мес.	1 год	2 года
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	157 [147; 168]	145 [133; 159] p<0,001	146 [132; 157,5] p<0,001	135 [131; 150] p<0,001
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	92 [79; 99]	82 [71; 91] p<0,001	81 [75; 92] p<0,001	76 [70; 88] p<0,001
Среднесуточное ПАД, мм рт. ст.	69 [60; 78]	63 [55; 72] p<0,001	63 [55; 72] p<0,001	59 [54; 68] p<0,001
Среднесуточное ЧСС, уд./мин	69 [62; 74]	64 [58; 72] p=0,061	64 [59; 72] p=0,010	64 [58; 70] p=0,499
24-SD САД, %	18 [14; 22]	17 [14; 18] p=0,268	15 [13; 18] p=0,014	14 [12; 19] p=0,072
24-SD ДАД, %	13 [10; 16]	11 [10; 13] P=0,064	11 [9; 13] p=0,099	11 [10; 13] p=0,151
24-SD ЧСС, %	8 [6; 10]	7 [5; 10] p=0,314	7 [5; 9] p=0,358	6 [4; 9] p<0,001
СИ САД, %	6 [3; 14]	6 [1; 9] p=0,280	6 [2; 11] p=0,699	4 [1; 8] p=0,176

Продолжение таблицы 5

Показатель	Исход	6 мес.	1 год	2 года
СИ ДАД, %	12 [5;19]	11 [6; 15] p=0,403	12 [6; 17] p=0,703	11 [4; 15] p=1,0
ВИ САД, %	87,5±13,1	68,6±25,0 p<0,001	71,6±26,0 p<0,001	64,9±27,0 p<0,001
ВИ ДАД, %	54,6±33,6	40,0±43,1 p<0,001	40,3±33,3 p<0,001	38,6±32,1 p=0,046
Среднедневное САД, мм рт. ст.	160 [151; 174]	146 [135; 163] p<0,001	149 [135; 160] p<0,001	138 [131; 154] p<0,001
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	94 [81; 103]	84 [75; 92] p<0,001	85 [75; 96] p<0,001	79 [74; 92] p<0,001
Среднедневное ПАД, мм рт. ст.	69 [61; 78]	63 [54; 73] p<0,001	60 [54; 72] p<0,001	58 [54; 70] p<0,001
Среднедневное ЧСС, уд./мин	71 [63; 77]	66 [60; 75] p=0,030	66 [61; 73] p=0,007	66 [59; 73] p=0,296
SD САД день, %	17 [13; 20]	16 [13; 19] p<0,001	15 [13; 17] p=0,007	15 [12; 19] p=0,100
SD ДАД день, %	11 [9; 15]	11 [9; 12] p<0,001	10 [8; 12] p<0,001	11 [9; 13] p<0,001
SD ЧСС день, %	7 [5; 9]	7 [5; 9] p=0,382	6 [5; 9] p=0,245	6 [4; 9] p=0,710
ВИ САД день, %	83,5±18,3	62,4±28,6 p<0,001	65,7±30,0 p<0,001	56,6±32,0 p<0,001
ВИ ДАД день, %	54,7±35,5	37,3±34,0 p<0,001	40,2±34,6 p<0,001	35,2±32,6 p=0,014
Средненочное САД, мм рт. ст.	150 [138; 159]	140 [126; 153] p=0,001	137 [126; 152] p=0,002	133 [127; 150] p=0,004
Средненочное ДАД, мм рт. ст.	80 [71; 91]	75 [64; 83] p=0,005	74 [67; 82] p<0,001	74 [65; 84] p<0,001
Средненочное ПАД, мм рт. ст.	68 [59; 77]	65 [54; 73] p=0,007	63 [53; 71] p=0,003	63 [56; 74] p=0,026
Средненочное ЧСС, уд./мин	64 [56; 68]	59 [55; 66] p=0,048	60 [54; 68] p=0,124	61 [55; 67] p=0,391
SD САД ночь, %	15 [11; 17]	13 [10; 16] p=0,023	13 [11; 15] p=0,112	13 [11; 18] p=1,0

Продолжение таблицы 5

Показатель	Исход	6 мес.	1 год	2 года
SD ДАД ночь, %	10 [8; 11]	9 [7; 10] p=0,003	9 [8; 10] p=0,077	9 [7; 11] p=0,570
SD ЧСС ночь, %	4 [3; 6]	4 [3; 5] p=0,298	4 [3; 5] p=0,071	4 [3; 5] p=0,327
ВИ САД ночь, %	93,2±15,6	80,1±26,1 p<0,001	80,3±24,9 p<0,001	78,3±27,1 p=0,009
ВИ ДАД ночь, %	51,7±36,1	43,8±36,2 p<0,001	41,3±35,9 p=0,010	48,2±35,5 p=0,896
Примечание. 24-САД – среднесуточное систолическое артериальное давление; 24-ДАД – среднесуточное диастолическое артериальное давление, 24-ПАД – среднесуточное пульсовое артериальное давление; 24-ЧСС – среднесуточная частота сердечных сокращений; 24-SD САД – вариабельность систолического артериального давления за сутки; 24-SD ДАД – вариабельность диастолического артериального давления за сутки; 24-SD ЧСС – вариабельность частоты сердечных сокращений за сутки; СИ – суточный индекс; ВИ – временной индекс; p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным значением.				

Как видно из таблицы 5, в динамике отмечалось снижение уровней среднесуточных и средненочных показателей САД, ДАД и ПАД на всех сроках наблюдения.

На сроке 1 год после РЧА наблюдалось также статистически значимое снижение вариабельности систолического АД (p=0,014) с сохранением тенденции к ее снижению к двум годам наблюдения (p=0,072). Среднесуточная вариабельность снижалась на сроках 6 мес. (p<0,001) и 1 год (p=0,007) наблюдения, а средненочная только на 6-и месяцах (p=0,023). Снижение вариабельности диастолического АД отмечено на всех сроках по среднесуточным показателям (p<0,001) и через 6 месяцев по средненочным (p=0,003).

Временной индекс снижался для САД, ДАД и ПАД при оценке средних значений как за сутки в целом, так и по дневным и ночным показателям в отдельности ($p < 0,05$), кроме индекса времени средненочного диастолического АД на сроке 2 года ($p = 0,896$).

Показатели суточного индекса не отличались ($p > 0,05$).

Что касается изменений со стороны ЧСС, имелась тенденция к ее уменьшению по сравнению с исходной. Статистически значимым являлось снижение среднесуточной ЧСС на сроке 1 год ($p = 0,010$), среднедневной – через 6 месяцев ($p = 0,030$) и через год ($p = 0,007$), и средненочной ЧСС на сроке 6 месяцев ($p = 0,048$). Динамики вариабельности ЧСС не отмечалось, кроме среднесуточных значений через 2 года наблюдения в виде ее снижения ($p < 0,001$).

Таким образом, в отдаленные сроки после симпатической денервации почек сохраняется стойкое снижение артериального давления по сравнению с исходными показателями без возрастания ЧСС.

Как видно на рисунке 3, снижение уровней САД, ДАД и ПАД не просто сохраняется, но даже становится более выраженным в отдаленные сроки после симпатической денервации почечных артерий.

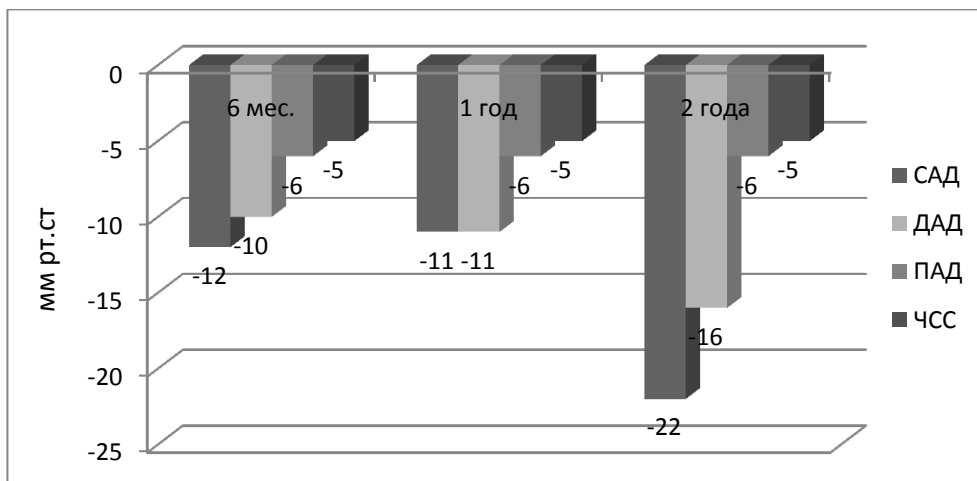


Рисунок 3 – Динамика уровней артериального давления и ЧСС в отдаленные сроки после ренальной денервации

Просматривалась умеренная корреляция степени снижения систолического АД через 6 месяцев с его исходным уровнем ($r = 0,52$, $p < 0,05$) и со степенью его

снижения через 1 месяц после оперативного вмешательства ($r=0,54$, $p<0,05$). Кроме того, исходный уровень САД коррелировал со степенью его снижения в отдаленные сроки: через 1 год ($r=0,58$, $p<0,05$) и, даже более выражено, через 2 года после денервации ($r=0,66$, $p<0,05$).

Несмотря на значимое снижение артериального давления в среднем по группе обследованных пациентов, у части из них оперативное лечение оказалось не эффективным: 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 и нереспондеров 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 4).

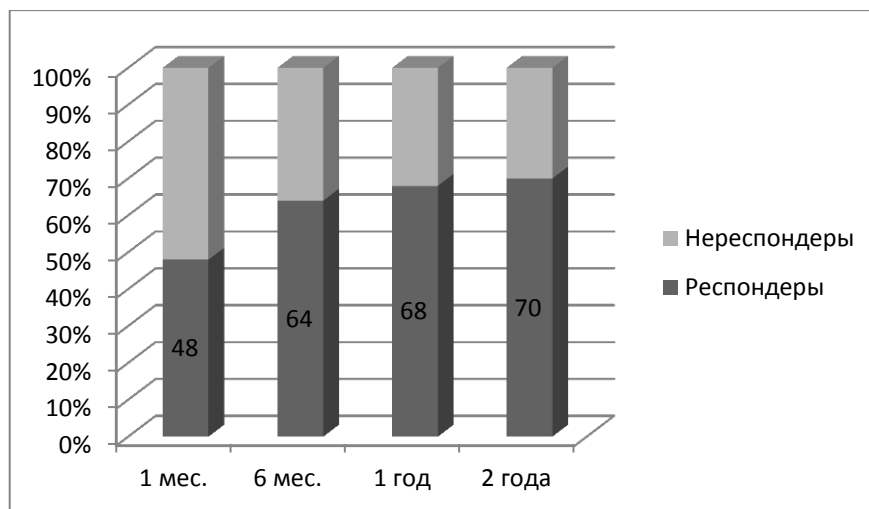


Рисунок 4 – Динамика антигипертензивной эффективности РЧА почечных артерий на различных сроках наблюдения

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 так и не наблюдалось, эти пациенты составили группу «тотальных» нереспондеров и рассматривались с особым вниманием.

Таким образом, хотелось бы отметить, что с течением времени процент пациентов с эффективным снижением АД не только не уменьшается, но даже несколько возрастает.

Для оценки эффективности ренальной денервации проведено комплексное сравнение групп респондеров и нереспондеров ренальной денервации, как по исходным показателям, так и в динамике, с целью выявления различий между группами и поиска возможных предикторов эффективности РЧА почечных артерий.

3.1.1 Сравнительная характеристика групп респондеров и нереспондеров по исходным показателям

Для сравнения по исходным показателям деление на группы проводилось по стандартному критерию – изменению среднесуточного САД через 6 месяцев. Анализ отдаленных результатов лечения включал также рассмотрение в динамике групп респондеров и нереспондеров, сформированных на 6-месячной точке наблюдения. Особый интерес при этом представляла группа нереспондеров, у которой ожидалось появление терапевтического эффекта в более отдаленные сроки.

Через 6 месяцев после ренальной денервации респондерами оказалось 49 человек (63,6%), нереспондерами – 28 (36,4%). Большая часть респондеров были женщинами (34 человека, 69,4%), нереспондеров – мужчинами (16 человек, 57,1%). Средний возраст респондеров составил 56 [52; 62] лет, нереспондеров – 57,5 [50,5; 64]; средний стаж ГБ в 1 группе 20 [14; 33], во второй – 20,5 [11; 31] лет. В обеих группах I стадия ГБ не диагностировалась, преобладали пациенты с III стадией гипертонической болезни: 59,2% среди респондеров, 57,1% среди

нереспондеров. Изолированная систолическая АГ отмечалась у 21 респондера (42,9%) и 15 нереспондеров (53,6%) (таблица 6).

Таблица 6 – Сравнение исходной клинической характеристики респондеров и нереспондеров (M±SD; Me [LQ; UQ])

Показатель	Респондеры (n=49)		Нереспондеры (n=28)	
	Абсолютное количество	% отношение	Абсолютное количество	% отношение
Всего больных	49	63,6	28	36,4%
Мужчины / женщины	15 / 34	30,6 / 69,4	16 / 12	57,1 / 42,9
Возраст, годы	56 [52; 62]		57,5 [50,5; 64] p=0,699	
Стаж АГ	20 [14; 33]		20,5 [11; 31] p=0,719	
Стадия ГБ: I	0	0	0	0
II	20	40,8	12	42,9
III	29	59,2	16	57,1
ИСАГ	21	42,9	15	53,6
Количество постоянно принимаемых антигипертензивных препаратов	4,2±0,9		4,0±0,8 p=0,382	
СД 2 типа	22	44,9	14	50
НТГ	6	12,2	2	7,1
Курение	8	16,3	10	35,7
Дислипидемия	31	63,3	22	78,6
ИМТ	34,5 [32,3; 39,5]		31,9 [28,3; 35,0] p=0,024	
Нормальный вес	3	6,1	1	3,6
Избыток массы тела	4	8,2	9	32,1
Ожирение I степени	20	40,8	11	39,3
II степени	13	26,5	5	17,9
III степени	9	18,4	2	7,1
Абдоминальное ожирение	43	87,8	20	71,4

Продолжение таблицы 6

ГЛЖ	42	85,7	25	89,3
Атеросклероз сонных артерий	40	81,6	24	85,7
Утолщение комплекса интима-медия >0,9 мм	1	2,0	2	7,1
ИБС	18	36,7	14	50
ОИМ в анамнезе	2	4,1	0	0
ОНМК в анамнезе	8	16,3	1	3,6
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний	17	35,1	10	35,7
Количество точек радиочастотного воздействия на почечные артерии	13,2±1,8		13,7±1,8 p=0,315	
Примечание. АГ – артериальная гипертензия; ГБ – гипертоническая болезнь; ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия; 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; p – уровень статистической значимости для сравнения групп респондеров и нереспондеров.				

Преобладание женщин в группе респондеров было статистически значимым ($\chi^2=5,21$; $p=0,022$), по возрасту и стажу АГ пациенты не отличались ($p>0,05$).

Как видно из таблицы 6, частота встречаемости таких патологий, как сахарный диабет 2 типа ($\chi^2=0,19$; $p=0,666$), нарушение толерантности к глюкозе ($\chi^2=0,50$; $p=0,480$), ишемическая болезнь сердца ($\chi^2=1,95$; $p=0,163$), перенесенный ОИМ ($\chi^2=1,17$; $p=0,279$), ОНМК в анамнезе ($\chi^2=2,81$; $p=0,094$) в группах не отличалась. Частота пациентов с ИСАГ также было одинаковым в группах ($\chi^2=0,82$; $p=0,356$).

Курящих пациентов было больше среди нереспондеров: 35,7% против 16,3% среди респондеров, что, однако, не являлось статистически значимым ($\chi^2=3,74$; $p=0,053$). Распространенность дислипидемии ($\chi^2=1,95$; $p=0,163$), абдоминального ожирения ($\chi^2=3,19$; $p=0,074$), наличия гипертрофии миокарда левого желудочка ($\chi^2=0,20$; $p=0,654$) и атеросклероза сонных артерий ($\chi^2=0,21$; $p=0,646$) в группах не отличалась. Указания в анамнезе на ранние сердечно-сосудистые заболевания среди ближайших родственников отмечены у 35% пациентов в обеих группах.

Индекс массы тела был выше в группе респондеров ($p=0,024$). Соотношение нормальной массы тела и степеней ожирения представлены на рисунке 5.

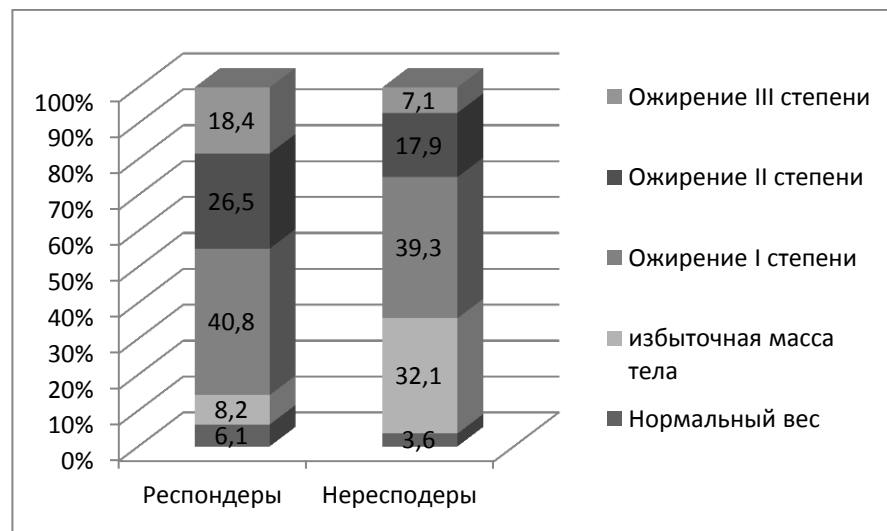


Рисунок 5 – Процентное соотношение пациентов с нормальным, избыточным весом и различными степенями ожирения в группах респондеров и нереспондеров

Как показано на рисунке 5, большинство пациентов в обеих группах имели I степень ожирения. Однако среди респондеров ренальной денервации значительно преобладали пациенты с ожирением II (13 человек, 26,5%) и III степеней (9 человек, 18,4%) над таковыми в группе нереспондеров: 5 человек (17,9%) и 2 человека (7,1%) соответственно. В свою очередь во второй группе

значительно преобладали пациенты с избытком массы тела: 32,1% (9 человек) против 8,2% (4 человека) в первой группе.

Количество исходно принимаемых антигипертензивных препаратов было одинаковым в обеих группах больных: $4,2 \pm 0,9$ в первой и $4,2 \pm 0,8$ во второй ($p=0,382$). Сравнение классов ЛС по группам представлено в таблице 7.

Таблица 7 – Сравнение респондеров и нереспондеров по классам принимаемых антигипертензивных препаратов

Класс антигипертензивного препарата	Респондеры (n=49)		Нереспондеры (n=28)	
	Абсолютное количество пациентов	% отношение	Абсолютное количество пациентов	% отношение
Диуретик	49	100	28	100
Спиронолактон	20	40,8	4	14,3
и-АПФ / БРА	49	100	27	96,4
Антагонист кальция	38	77,6	21	75,0
β -блокатор	39	79,6	21	75,0
α -блокатор	4	8,2	4	14,3
Препарат центрального действия	10	20,4	7	25,0
Примечание. и-АПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II; β -блокатор – бета-адреноблокатор; α -блокатор – альфа-адреноблокатор.				

Диуретики принимали все пациенты с резистентной АГ, при этом спиронолактон получали менее половины респондеров (20,8%) и только 14,3% нереспондеров. Антагонисты кальция и β -блокаторы получали более 70% больных в обеих группах пациентов, α -блокаторы – всего 8 человек (по 4 в каждой группе), препараты центрального действия 10 и 7 человек соответственно.

При статистической обработке данных выявлено, что пациенты, исходно принимавшие спиронолактон, чаще становились респондерами ренальной денервации ($\chi^2=5,45$; $p=0,020$). Аналогичные результаты получены при подсчете

различий в частоте исходного назначения спиронолактона в группах ($p=0,017$). Какого-либо влияния на эффективность оперативного лечения со стороны других групп препаратов, в том числе вазодилататоров ($\chi^2=0,06$; $p=0,799$), не отмечалось.

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], 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 нереспондеров ($p<0,001$).

3.1.2 Сравнительная характеристика отдаленных изменений уровня артериального давления в группах респондеров и нереспондеров после симпатической денервации почек

Среднесуточные показатели САД, ДАД и ПАД в динамике после ренальной денервации в группах представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Сравнительная характеристика групп респондеров и нереспондеров по уровням среднесуточного артериального давления (Me [LQ; UQ])

Срок	Показатель	Респондеры (n=49)	Нереспондеры (n=28)	p
Исход	САД	159 [153; 172]	150 [143,5; 159]	0,004
	ДАД	93 [79; 101]	87,5 [78; 95,5]	0,200
	ПАД	71 [62; 82]	65 [55,5; 73]	0,055
1 мес.	САД	141 [132; 154]	157 [146; 161]	0,009
	ДАД	87 [75; 91]	82 [71; 95,5]	0,945
	ПАД	61 [51; 67]	68,5 [60,5; 81,5]	0,012
6 мес.	САД	137 [129; 148]	158,5 [148; 170]	<0,001
	ДАД	81 [69; 86]	90 [77,5; 100,5]	0,007
	ПАД	61 [51; 69]	71 [60,5; 80,5]	0,006
1 год	САД	144 [131; 154]	150 [138; 165]	0,068
	ДАД	80 [73; 91]	83 [77; 98]	0,258
	ПАД	60 [52; 69]	62 [54; 72]	0,458
2 года	САД	133 [130; 150]	145 [135; 150]	0,111
	ДАД	76 [68; 79]	79,5 [75; 89]	0,171
	ПАД	59 [55; 68]	60 [54; 66]	0,148
Примечание. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПАД – пульсовое артериальное давление; p – уровень статистической значимости для сравнения групп респондеров и нереспондеров.				

Группы различались по уровню систолического АД уже через 1 месяц после вмешательства ($p=0,004$). Через 6 месяцев, помимо существенного отличия по САД ($p<0,001$), наблюдались значимые различия также и по среднесуточным значениям ДАД ($p=0,007$) и ПАД ($p=0,006$). Однако, через 1 и 2 года различия показателей САД в группах респондеров и нереспондеров становятся статистически не значимыми ($p>0,05$). Это связано преимущественно с тем, что в группе нереспондеров мы наблюдали реализацию антигипертензивного действия РЧА в более отдаленные сроки. Конечно, нельзя игнорировать и тот факт, что у

части респондеров по различным причинам произошло ослабление антигипертензивного эффекта. Тем не менее, средние показатели по группе свидетельствуют о продолжающемся снижении артериального давления.

3.1.3 Особенности ближайшей и отдаленной динамики уровней артериального давления под влиянием РЧА почечных артерий в зависимости от гендерной принадлежности

С учетом того, что среди респондеров значимо преобладали женщины, проведен сравнительный анализ уровней АД в динамике после ренальной денервации у мужчин и женщин, включая отдаленные результаты (таблица 9).

Выявлено, что практически на всех сроках обследования группы мужчин и женщин значимо различались по уровню диастолического АД ($p < 0,05$), которое у мужчин оказалось выше. Исходно у мужчин наблюдался также более высокий уровень пульсового АД ($p = 0,007$). По уровню САД группы не отличались. Динамика САД и ДАД в группах мужчин и женщин наглядно представлена на рисунках 6 и 7 соответственно.

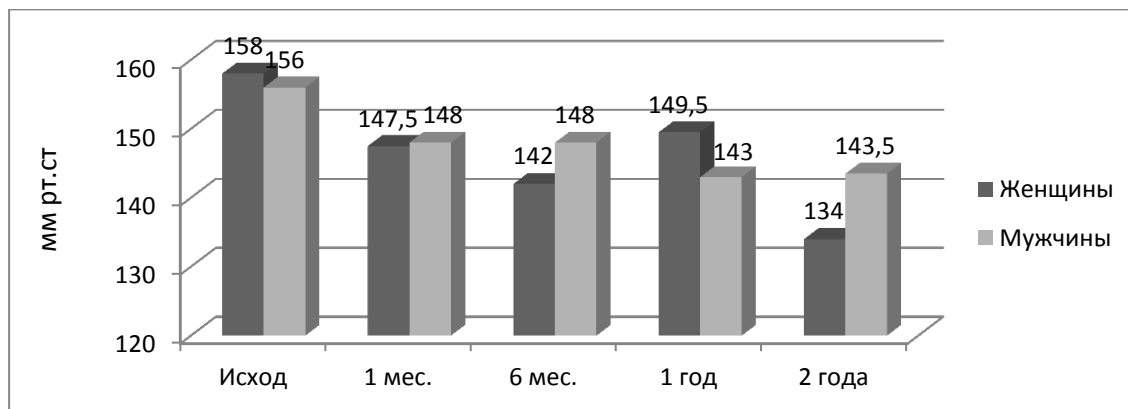


Рисунок 6 – Динамика среднесуточного систолического АД в группах мужчин и женщин

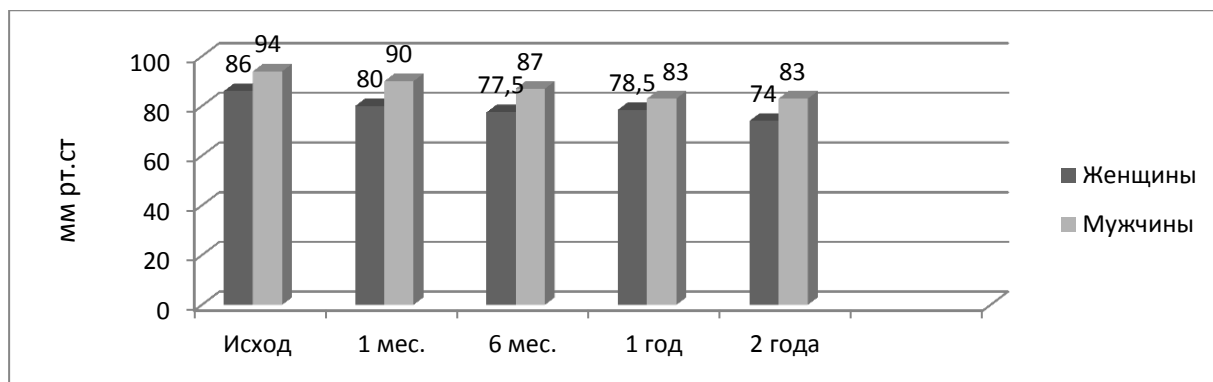


Рисунок 7 – Динамика среднесуточного диастолического АД
в группах мужчин и женщин

Таблица 9 – Динамика уровней АД у мужчин и женщин на разных сроках
наблюдения (Me [LQ; UQ])

Срок	Пока- затель	Женщины (n=49)	Мужчины (n=31)	p
Исход	САД	158 [145; 167]	156 [147; 170]	0,996
	ДАД	86 [76; 98]	94 [86; 100]	0,026
	ПАД	72 [61; 84]	64 [56; 72]	0,007
1 мес.	САД	147,5[134; 162]	148 [140; 160]	0,646
	ДАД	80 [71; 93]	90 [80; 93]	0,116
	ПАД	64,5 [55; 76]	61 [54; 75]	0,435
6 мес.	САД	142 [129; 158]	148 [135; 156]	0,187
	ДАД	77,5 [68; 73]	87 [81; 95]	0,001
	ПАД	65,5 [57; 77]	62 [51; 68]	0,129
1 год	САД	149,5 [131,5; 160]	143 [132; 150]	0,405
	ДАД	78,5 [72; 89,5]	83 [78; 94]	0,091
	ПАД	62 [54; 78]	59 [52; 67]	0,068
2 года	САД	134 [130; 150]	143,5 [134; 150,5]	0,032
	ДАД	74 [68; 78]	83 [75; 95,5]	0,015
	ПАД	61 [55; 76]	58,5 [52; 64,5]	0,166

Примечание. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПАД – пульсовое артериальное давление; p – уровень статистической значимости для сравнения групп мужчин и женщин.

Как видно на рисунке 6, снижение систолического артериального давления в большей степени выражено у женщин на всех сроках, кроме годичной точки, где наблюдается некоторое его возрастание. На рисунке 7 показано, что динамика уровня диастолического АД по гендерному признаку существенно не отличалась. В любом случае, при статистической обработке данных значимых отличий в степени снижения САД, ДАД и ПАД между мужчинами и женщинами не обнаружено как в ближайшие сроки, так и в отдаленном периоде ($p>0,05$).

3.2 Динамика некоторых аспектов клинической характеристики обследуемых групп пациентов

Для оценки степени влияния антигипертензивной терапии, а также изменений со стороны массы тела на динамику уровня АД в отдаленные сроки наблюдения были рассчитаны средние показатели ИМТ и среднее количество принимаемых антигипертензивных препаратов в общей группе больных, в группах респондеров и нереспондеров.

Со стороны индекса массы тела значимых изменений, как в общей группе больных, так и в группах респондеров и нереспондеров выявлено не было. Хотя, нужно отметить, что среди респондеров наблюдалось близкое к значимому его увеличение ($p=0,052$).

Среднее количество принимаемых антигипертензивных препаратов в динамике двухлетнего наблюдения также не менялось ($p>0,05$). При сравнении групп респондеров и нереспондеров между собой статистически значимых отличий в количестве принимаемых ЛС на каждом сроке наблюдения не выявлено ($p>0,05$) (таблица 10).

Подавляющее большинство пациентов на всех сроках обследования получали 3-х или 4-компонентную схему антигипертензивной терапии. В динамике наблюдения дополнительно к лечению чаще всего добавлялся спиронолактон (таблица 11). Частота назначения этого препарата в группе респондеров через 2 года увеличилась на 16,3%. В группе нереспондеров процент

больных, получавших спиронолактон, с течением времени возрастал еще более существенно: от 14,3% исходно до 50% пациентов через 2 года, то есть на 35,7%.

Таблица 10 – Динамика средних показателей индекса массы тела и среднего количества принимаемых антигипертензивных препаратов в различных группах пациентов ($M \pm SD$; Me [LQ; UQ])

Показатель	Срок	Все пациенты	Респондеры	Нереспондеры	p*
ИМТ	Исход	33,9 [31; 37,2]	34,5 [32,3; 39,5]	31,9 [28,3; 35]	0,024
	6 мес.	33,9 [30,3; 38,6] p=1,0	35,5 [31,2; 39,9] p=0,724	32,3 [28,4; 35,9] p=0,789	0,032
	1 год	33,8 [29,1; 38,6] p=0,194	34,3 [31; 39,4] p=0,216	32,7 [28; 35,9] p=0,803	0,169
	2 года	34,3 [30,5; 37,9] p=0,137	34,9 [30,7; 39] p=0,052	32,8 [28,7; 36,6] p=0,773	0,304
Количество постоянно принимаемых антигипертензивных препаратов	Исход	4,2 $\pm$ 0,9	4,2 $\pm$ 0,9	4,0 $\pm$ 0,8	0,382
	6 мес.	4,1 $\pm$ 1,0 p=0,649	4,1 $\pm$ 1,0 p=0,420	4,1 $\pm$ 0,8 p=0,678	0,982
	1 год	4,2 $\pm$ 1,0 p=0,641	4,2 $\pm$ 1,0 p=0,886	4,2 $\pm$ 0,9 p=0,327	0,974
	2 года	4,3 $\pm$ 1,1 p=0,240	4,4 $\pm$ 1,2 p=0,134	4,2 $\pm$ 0,9 p=0,990	0,653
Примечание. ИМТ – индекс массы тела; p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным значением, p* – уровень статистической значимости для межгруппового сравнения.					

У больных, исходно получавших спиронолактон, после оперативного лечения отмечалось более выраженное снижение АД. После проведения ренальной денервации и последующей коррекции терапии частота использования спиронолактона в группах респондеров и нереспондеров существенно не

отличалась: через 6 месяцев $\chi^2=2,29$, $p=0,130$; через 1 год $\chi^2=0$, $p=0,978$; через 2 года $\chi^2=0,10$, $p=0,746$.

Таблица 11 – Количество и процентное соотношение пациентов, получавших различные группы антигипертензивных препаратов в динамике наблюдения

Препарат	Срок	Все пациенты	Респондеры	Нереспондеры
Спиронолактон	Исход	24 (31,2%)	20 (40,8%)	4 (14,3%)
	6 мес.	25 (32,5%)	19 (38,8%)	6 (21,4%)
	1 год	29 (40,8%)	20 (44,4%)	9 (34,6%)
	2 года	22 (47,8%)	12 (63,2%)	10 (52,6%)
Вазодилататоры	Исход	59 (76,6%)	38 (77,6%)	21 (75,0%)
	6 мес.	56 (72,7%)	35 (71,4%)	21 (75,0%)
	1 год	54 (76,0%)	35 (77,8%)	19 (73,1%)
	2 года	36 (78,3%)	23 (85,2%)	13 (68,4%)
β-блокаторы	Исход	60 (77,9%)	39 (79,6%)	21 (75,0%)
	6 мес.	62 (80,5%)	40 (81,6%)	22 (78,6%)
	1 год	55 (77,5%)	36 (80,0%)	19 (73,1%)
	2 года	34 (73,9%)	20 (74,0%)	14 (73,7%)
α-блокаторы и препараты центрального действия	Исход	25 (32,5%)	14 (28,6%)	11 (39,3%)
	6 мес.	19 (24,7%)	8 (16,3%)	11 (39,3%)
	1 год	18 (25,4%)	9 (20,0%)	9 (34,6%)
	2 года	15 (32,6%)	7 (25,9%)	8 (42,1%)

Терапия всех обследуемых пациентов всегда включала диуретик, большинство получали ингибиторы АПФ либо блокаторы рецепторов ангиотензина II. Процент больных, принимавших вазодилататоры, исходно и в динамике в целом не изменился, однако по группам наблюдалось некоторое его снижение среди нереспондеров (от 75,0 до 68,4%). Наиболее частой причиной отмены данной группы препаратов явилось возникновение побочных эффектов в виде претибиальных отеков либо склонности к тахикардии. В отдаленные сроки наблюдалось небольшое снижение процента пациентов, получавших β-блокаторы, по всем группам: 77,9% исходно, 73,9% через 2 года. Процент назначения α-

блокаторов и препаратов центрального действия снижался на точках 6 месяцев и 1 год, но через 2 года вернулся к исходному уровню.

3.3 Динамика показателей функциональной активности почек в отдаленные сроки после ренальной денервации

Прежде всего для оценки безопасности радиочастотного воздействия на почечные артерии, нами была проведена оценка функциональной активности почек на всех точках наблюдения за больными, включавшая определение уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации, а также динамическую нефросцинтиграфию и определение суточной экскреции белка. Кроме того, исходно, через 6 месяцев и через 1 год определялся уровень цистатина С (таблица 12).

Таблица 12 – Динамика биохимических маркеров почечной функции и скорости клубочковой фильтрации у больных с резистентной АГ после РЧА почечных артерий (M $\pm$ SD; Me [LQ; UQ])

Показатель	Исход	6 мес.	1 год	2 года
Креатинин, мкмоль/л	84,04 $\pm$ 21,27	84,29 $\pm$ 20,72 p=0,850	86,54 $\pm$ 23,35 p=0,110	88,39 $\pm$ 21,86 p=0,132
СКФ (MDRD)	72 [61; 82]	98 [85; 107] p<0,001	94 [80; 110] p<0,001	124 [111; 149] p<0,001
Цистатин С, нг/мл	737,82 $\pm$ 148,61	769,07 $\pm$ 190,50 p=0,143	775,60 $\pm$ 170,36 p=0,042	
Суточная экскреция белка	0,16 $\pm$ 0,27	0,21 $\pm$ 0,39 p=0,131	0,22 $\pm$ 0,63 p=0,289	0,22 $\pm$ 0,42 p=0,056
Примечание. СКФ (MDRD) – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Modification of Diet in Renal Disease Study; p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем.				

Выявлена тенденция к нарастанию уровней креатинина и цистатина С, а также суточной экскреции белка в динамике, статистически не значимая, за исключением уровня цистатина через 1 год ($p=0,042$). Однако, при оценке СКФ, как более объективной характеристики функции почек, выявлено значимое ее увеличение на всех сроках обследования по сравнению с исходной ($p<0,001$); наиболее выраженная положительная динамика отмечалась через 2 года после процедуры: +72%.

Таблица 13 – Динамика показателей динамической нефросцинтиграфии у пациентов после РЧА почечных артерий ($M\pm SD$; Me [LQ; UQ])

Показатель	Исход	6 мес.	1 год	2 года
Т max слева	4,15 $\pm$ 1,44	3,76 $\pm$ 1,58 $p=0,029$	3,6 $\pm$ 1,34 $p=0,003$	3,13 $\pm$ 0,85 $p<0,001$
Т max справа	4,06 $\pm$ 1,43	3,75 $\pm$ 1,69 $p=0,064$	3,54 $\pm$ 1,54 $p=0,021$	3,04 $\pm$ 0,78 $p<0,001$
Т ½ слева	22,78 $\pm$ 11,83	22,55 $\pm$ 10,32 $p=0,844$	26,36 $\pm$ 18,47 $p=0,187$	28,35 $\pm$ 18,70 $p=0,345$
Т ½ справа	25,69 $\pm$ 14,74	26,02 $\pm$ 17,73 $p=0,939$	30,13 $\pm$ 28,042 $p=0,282$	26,14 $\pm$ 14,80 $p=0,974$
Вклад в общее накопление слева / справа	49,0 [46,0; 52,0] / 51,0 [48,0; 54,0]	47,0 [43,5; 53,5] / 52,5 [46; 56,5]	49,0 [45,0; 54,0] / 51,0 [46; 55]	50,5 [46,0; 53,0] / 49,5 [47,0; 54,0]
Примечание. Т max – время максимального накопления; Т ½ - время полувыведения; р – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем.				

При оценке функциональной активности почек по данным динамической нефросцинтиграфии с ^{99m}Tc -пентатехом выявлено статистически значимое уменьшение времени максимального накопления радиофармпрепарата по сравнению с исходным: левой почкой на всех сроках обследования, правой почкой – через 1 и 2 года наблюдения. Наиболее выраженная динамика в виде

улучшения фильтрационной функции наблюдалась в отдаленные сроки после вмешательства ($p < 0,001$). Вместе с тем, со стороны эвакуаторной функции каких-либо изменений не отмечено ($p > 0,05$) (таблица 13).

3.3.1 Динамика показателей функциональной активности почек в группах респондеров и нереспондеров

Был проведен сравнительный анализ показателей функциональной активности почек в группах респондеров и нереспондеров. Биохимические маркеры представлены в таблице 14. Значимых различий по данным показателям между группами не выявлено. Изменения их под влиянием РЧА почечных артерий в группах респондеров и нереспондеров аналогичны таковым в общей группе пациентов: статистически значимым является увеличение скорости клубочковой фильтрации, вычисляемой по формуле MDRD, на всех сроках наблюдения по сравнению с исходной ($p < 0,001$).

Наращение суточной экскреции белка и уровня креатинина с течением времени чуть более выражено в группе нереспондеров; существенным является то, что уровень цистатина C на сроке 1 год нарастает только в этой группе ($p = 0,026$). В группе респондеров динамика данного показателя имеет разнонаправленный характер, возрастая через 6 месяцев и далее несколько снижаясь к году наблюдения, что, однако, не имеет статистической значимости ($p > 0,05$).

В таблице 15 представлена динамика сцинтиграфических данных для оценки изменений почечной функции в каждой из групп пациентов, а также межгрупповых различий.

Таблица 14 – Динамика биохимических маркеров почечной функции и скорости клубочковой фильтрации в группах респондеров и нереспондеров ($M \pm SD$; Me [LQ; UQ])

Показатель	Срок	Респондеры	Нереспондеры	p*
Креатинин	Исход	83,04 $\pm$ 21,92	85,79 $\pm$ 20,36	0,589
	6 мес.	83,02 $\pm$ 19,96 p=0,990	86,50 $\pm$ 22,18 p=0,767	0,482
	1 год	86,84 $\pm$ 26,62 p=0,090	86,04 $\pm$ 17,09 p=0,736	0,892
	2 года	86,16 $\pm$ 24,82 p=0,105	90,89 $\pm$ 19,42 p=0,723	0,525
СКФ (MDRD)	Исход	71 [61; 81]	74 [63; 87]	0,388
	6 мес.	98 [82; 105] p<0,001	99 [85; 109] p<0,001	0,475
	1 год	93 [73; 107] p<0,001	95 [83; 117] p<0,001	0,524
	2 года	120 [110; 136] p<0,001	127 [112; 149] p<0,001	0,601
Цистатин С	Исход	773,37 $\pm$ 169,00	693,37 $\pm$ 109,42	0,169
	6 мес.	820,59 $\pm$ 233,28 p=0,173	704,66 $\pm$ 91,49 p=0,621	0,118
	1 год	796,70 $\pm$ 201,89 p=0,396	749,23 $\pm$ 123,95 p=0,026	0,483
Суточная экскреция белка	Исход	0,15 $\pm$ 0,23	0,20 $\pm$ 0,34	0,507
	6 мес.	0,17 $\pm$ 0,34 p=0,590	0,29 $\pm$ 0,47 p=0,095	0,185
	1 год	0,12 $\pm$ 0,15 p=0,327	0,38 $\pm$ 1,0 p=0,171	0,112
	2 года	0,20 $\pm$ 0,45 p=0,198	0,24 $\pm$ 0,41 p=0,183	0,767

Примечание. СКФ (MDRD) – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Modification of Diet in Renal Disease Study; p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем; p* – уровень статистической значимости для межгруппового сравнения.

Таблица 15 – Отдаленная динамика показателей динамической нефросцинтиграфии в группах респондеров и нереспондеров после РЧА почечных артерий ($M \pm SD$; Me [LQ; UQ])

Показатель	Срок	Респондеры	Нереспондеры	p*
Т мах слева, с	Исход	4,15±1,43	4,13±1,49	0,946
	6 мес.	3,72±1,54 p=0,103	3,82±1,69 p=0,150	0,807
	1 год	3,69±1,17 p=0,028	3,46±1,59 p=0,055	0,505
	2 года	3,07±0,78 p=0,002	3,20±0,94 p=0,008	0,672
Т мах справа, с	Исход	4,24±1,52	3,68±1,17	0,133
	6 мес.	3,72±1,51 p=0,023	3,81±2,03 p=1,0	0,835
	1 год	3,62±1,40 p=0,040	3,42±1,77 p=0,273	0,617
	2 года	3,07±0,81 p<0,001	3,00±0,76 p=0,020	0,788
Т ½ слева, с	Исход	22,92±12,94	24,57±15,72	0,886
	6 мес.	21,88±11,08 p=0,516	23,77±8,83 p=0,424	0,466
	1 год	27,56±17,57 p=0,202	22,45±21,39 p=0,628	0,523
	2 года	27,46±20,09 p=0,545	29,47±17,41 p=0,331	0,762
Т ½ справа, с	Исход	26,23±14,40	48,46±5,22	0,667
	6 мес.	25,46±17,54 p=0,582	27,13±18,44 p=0,588	0,715
	1 год	26,64±20,89 p=0,353	30,88±36,85 p=0,532	0,866
	2 года	24,76±12,23 p=0,360	27,80±17,71 p=0,349	0,565

Продолжение таблицы 15

Показатель	Срок	Респондеры	Нереспондеры
Вклад в общее накопление, % слева / справа	Исход	49,5 [45; 53] / 50,5 [47; 55]	49 [46; 52] / 51 [48; 54]
	6 мес.	48 [43; 54] / 52 [46; 57]	47 [44; 51] / 53 [49; 56]
	1 год	49 [45; 54] / 51 [46; 55]	47 [45; 52] / 53 [48; 56]
	2 года	49 [47; 54] / 51 [46; 53]	50 [44; 55] / 50 [46; 56]
Примечание. Т _{мах} – время максимального накопления; Т _½ - время полувыведения; р – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем; р* – уровень статистической значимости для межгруппового сравнения.			

В целом, тенденция к улучшению фильтрационной функции обеих почек наблюдается в каждой из групп. Тем не менее, значимое уменьшение времени максимального накопления у респондеров выявлено на всех сроках справа и слева в отдаленном периоде после вмешательства ($p < 0,05$). В группе нереспондеров улучшение фильтрационной функции достигло статистической значимости лишь к двухлетнему сроку наблюдения ($p = 0,008$ слева и $p = 0,020$ справа). Со стороны эвакуаторной функции обеих почек динамики ни в одной из групп не выявлено; межгрупповых различий также не наблюдалось.

3.4 Динамика структурно-функциональных изменений миокарда в отдаленные сроки после ренальной денервации у больных с резистентной АГ по данным эхокардиографии

В связи с тем, что одним из основных органов-мишеней гипертонической болезни является сердце, мы изучали динамику эхокардиографических характеристик после проведения ренальной денервации, в том числе в отдаленные

сроки наблюдения. Проводилось сравнение размеров камер сердца, наличия и степени гипертрофии ЛЖ, сократительной способности, а также диастолической функции (таблица 16).

В целом по группе наблюдается положительная динамика в виде значимого снижения индекса массы миокарда на сроках 6 месяцев ($p=0,023$) и 1 год ($p=0,005$), а также близкая к значимой через 2 года наблюдения ($p=0,059$) по сравнению с исходным. При этом наблюдалось уменьшение массы миокарда левого желудочка на 4% через 6 месяцев и на 6% через год, которое сохранялось в отдаленные сроки (-4% через 2 года), что, однако, оставалось статистически не значимым. Таким образом, по формальным критериям (индекс массы миокарда >95 у женщин и >115 у мужчин) исходно ГЛЖ выявлена у 87% пациентов, на сроке 6 месяцев у 78%, на сроках 1 и 2 года – у 80% обследованных пациентов.

Таблица 16 – Отдаленная динамика показателей эхокардиографического исследования у пациентов после РЧА почечных артерий ($M \pm SD$; Me [LQ; UQ])

Показатель	Исход	6 мес.	1 год	2 года
ЛП, мм	43 [39,5; 45]	44 [40; 46] $p=0,001$	43,5 [41; 46] $p=0,002$	44 [40; 47] $p=1,0$
КДР, мм	47,67 $\pm$ 4,37	47,03 $\pm$ 3,47 $p=0,090$	47,03 $\pm$ 3,40 $p=0,121$	46,97 $\pm$ 3,59 $p=0,124$
КСР, мм	30,16 $\pm$ 3,59	29,66 $\pm$ 3,17 $p=0,153$	29,44 $\pm$ 3,31 $p=0,055$	29,81 $\pm$ 3,45 $p=0,261$
ФВ, %	67 [63; 70]	67 [64; 71] $p=0,416$	68 [65; 71] $p=0,245$	67 [63; 70] $p=1,0$
МЖП, мм	14,27 $\pm$ 2,69	14,01 $\pm$ 2,35 $p=0,123$	13,97 $\pm$ 2,09 $p=0,076$	13,96 $\pm$ 2,00 $p=0,493$,
ЗСЛЖ, мм	13,02 $\pm$ 2,22	12,96 $\pm$ 1,95 $p=0,544$	12,92 $\pm$ 1,90 $p=0,503$	12,99 $\pm$ 2,08 $p=0,768$
Пик Е, см/с	68 [49; 85]	64,5 [52; 79] $p=0,905$	66 [51; 79] $p=1,0$	56 [44; 73] $p=0,067$
Пик А, см/с	76 [65; 88]	75 [67; 86] $p=0,901$	74 [67; 89] $p=0,596$	71 [65; 83] $p=0,392$

Продолжение таблицы 16

Показатель	Исход	6 мес.	1 год	2 года
Е/А, усл. ед.	0,79 [0,65; 1,19]	0,81 [0,68; 1,13] p=0,812	0,8 [0,7; 1,13] p=0,418	0,68 [0,62; 0,86] p=0,310
ВИР, мс	100 [89; 120]	103 [94; 123] p=0,185	106 [95; 126] p=0,658	106 [98; 120] p=0,458
ММ, г	250 [217; 305]	241 [211; 297] p=0,727	236 [210; 300] p=0,099	241,5 [208; 283] p=0,742
ИММ, г/м ²	135±36	127±34 p=0,023	125±34 p=0,005	125±41 p=0,059
Примечание. ЛП – левое предсердие; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; ФВ – фракция выброса левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; пик Е – максимальная скорость трансмитрального потока в период раннего наполнения левого желудочка; пик А – максимальная скорость трансмитрального потока в период систолы левого предсердия; Е/А – соотношение пиков скоростей Е и А; ВИР – время изоволюмического расслабления; ММ – масса миокарда левого желудочка; ИММ – индекс массы миокарда левого желудочка; р – уровень значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем.				

При более детальной оценке у пациентов с исходной ГЛЖ через год после денервации наблюдалось уменьшение ММ (p=0,010) и толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) (p=0,026). Отличий со стороны других показателей Эхо-КГ у данной группы больных в динамике не отмечено (таблица 17).

Несмотря на регресс гипертрофии ЛЖ, который наиболее выражен на сроке 1 год (p=0,010 для массы миокарда и p=0,002 для ИММ), по данным эхокардиографии в общей группе пациентов мы наблюдали увеличение размеров левого предсердия по сравнению с исходным на сроках 6 месяцев (p=0,001) и 1 год (p=0,002) после денервации, которое, однако, становилось статистически не

значимым к двум годам наблюдения ($p=1,0$) (таблица 16). Исходно ЛП было увеличено у 26% больных (20 человек), через полгода у 29% ($n=22$), через год у 24% ($n=17$), а через 2 года уже у 33% ($n=13$) больных.

Таблица 17 – Динамика показателей эхокардиографического исследования у пациентов с исходной ГЛЖ ($n=67$) ($M\pm SD$; Me [LQ; UQ])

Показатель	Исход	6 мес.	1 год	2 года
КДР, мм	47,95 $\pm$ 4,38	47,13 $\pm$ 3,39 $p=0,044$	47,09 $\pm$ 3,31 $p=0,058$	46,91 $\pm$ 3,76 $p=0,057$
КСР, мм	30,40 $\pm$ 3,49	29,71 $\pm$ 3,26 $p=0,068$	29,36 $\pm$ 3,38 $p=0,018$	29,61 $\pm$ 3,60 $p=0,110$
ФВ, %	67 [63; 70]	67 [64; 71] $p=0,142$	68 [65; 71] $p=0,072$	68 [65; 71] $p=0,105$
МЖП, мм	14,68 $\pm$ 2,59	14,37 $\pm$ 2,28 $p=0,088$	14,19 $\pm$ 2,09 $p=0,026$	14,21 $\pm$ 1,94 $p=0,324$
ЗСЛЖ, мм	13,29 $\pm$ 2,24	13,20 $\pm$ 1,93 $p=0,471$	13,09 $\pm$ 1,90 $p=0,308$	13,20 $\pm$ 2,10 $p=0,686$
Пик Е, см/с	67,5 [48,5; 86,5]	63,5 [51; 78,5] $p=0,897$	65 [51; 78] $p=0,888$	53,5 [44; 69] $p=0,037$
Пик А, см/с	76 [65; 88]	75 [67; 87] $p=0,689$	74 [68; 91] $p=0,671$	70 [64; 86] $p=0,571$
Е/А, усл.уд.	0,79 [0,64; 1,19]	0,80 [0,68; 1,07] $p=0,798$	0,79 [0,66; 1,08] $p=0,885$	0,68 [0,62; 0,82] $p=0,281$
ВИР, мс	104 [93; 130]	106,5 [95; 128,5] $p=0,337$	107 [98; 127] $p=0,268$	108 [98; 120] $p=0,441$
ММ, г	260 [230; 308]	248 [216; 301] $p=0,532$	244 [213; 302] $p=0,010$	245 [221; 303] $p=0,296$
ИММ, г/м ²	141 $\pm$ 35	132 $\pm$ 33 $p=0,022$	129 $\pm$ 30 $p=0,002$	132 $\pm$ 36 $p=0,076$
Примечание. Сокращения те же, что в таблице 16; p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем.				

Средние уровни таких показателей как конечно-систолический и конечно-диастолический размеры ЛЖ, фракция выброса, а также средние пиковые

скорости и их отношения находились в пределах допустимых значений на всем протяжении исследования. Средние значения толщины задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки на протяжении наблюдения за пациентами находились выше нормальных показателей, незначительно, статистически незначимо, уменьшаясь в динамике. Среднее время изоволюмического расслабления также постоянно превышало норму, а в динамике имело тенденцию к возрастанию.

Изменения структурно-функциональных характеристик миокарда, без сомнения, существенно зависят от уровня артериального давления. Было проведено сравнение основных ультразвуковых показателей в группах респондеров и нереспондеров в динамике, в том числе в отдаленные сроки после РЧА (таблица 18).

Таблица 18 – Динамика показателей эхокардиографического исследования в группах респондеров и нереспондеров после РЧА почечных артерий ($M \pm SD$; Me [LQ; UQ])

Показатель	Срок	Респондеры	Нереспондеры	p*
ЛП, мм	Исход	43 [40; 45]	42 [39; 44]	0,460
	6 мес.	44 [40; 46] p=0,091	44 [41; 46] p=0,007	0,742
	1 год	44 [41; 46] p=0,063	43 [41; 46] p=0,022	0,936
	2 года	44 [42; 47,5] p=0,803	44,5 [40; 46] p=1,0	0,672
КДР, мм	Исход	47,18 $\pm$ 3,91	48,52 $\pm$ 5,04	0,199
	6 мес.	46,57 $\pm$ 3,40 p=0,204	47,87 $\pm$ 3,51 p=0,268	0,119
	1 год	46,32 $\pm$ 3,00 p=0,107	47,95 $\pm$ 4,38 p=0,642	0,028
	2 года	46,05 $\pm$ 2,96 p=0,546	48,06 $\pm$ 4,02 p=0,139	0,090

Продолжение таблицы 18

Показатель	Срок	Респондеры	Нереспондеры	p*
КСР, мм	Исход	29,62±3,34	31,11±3,87	0,081
	6 мес.	29,18±2,99 p=0,317	30,52±3,37 p=0,309	0,079
	1 год	28,83±2,65 p=0,075	30,44±4,04 p=0,364	0,055
	2 года	29,70±2,49 p=0,519	29,94±4,39 p=0,063	0,835
ФВ, %	Исход	67 [64; 71]	65,5 [62,5; 69]	0,503
	6 мес.	69 [65; 73] p=0,194	66 [62; 70] p=0,845	0,503
	1 год	68 [65; 71] p=0,324	68 [62; 70] p=0,677	0,503
	2 года	66,5 [64; 71,5] p=0,814	68 [63; 69] p=0,606	0,503
МЖП, мм	Исход	14,34±2,69	14,14±2,72	0,763
	6 мес.	13,99±2,65 p=0,123	14,05±1,73 p=0,606	0,908
	1 год	14,01±2,64 p=0,056	13,90±1,80 p=0,660	0,841
	2 года	13,68±2,17 p=0,504	14,29±1,79 p=0,777	0,355
ЗСЛЖ, мм	Исход	13,02±2,13	13,03±2,41	0,990
	6 мес.	12,92±2,11 p=0,606	13,02±1,64 p=0,746	0,835
	1 год	12,79±1,93 p=0,298	13,12±1,87 p=0,875	0,501
	2 года	12,53±2,24 p=0,357	13,53±1,79 p=0,267	0,146
Пик E, см/с	Исход	63 [48; 88,5]	72 [59; 81]	0,374
	6 мес.	63 [54; 77] p=0,658	67 [45; 95] p=0,838	0,973
	1 год	65 [55; 80] p=1,0	70 [51; 79] p=0,823	0,994
	2 года	56,5 [41,5; 73] p=0,022	55,5 [55; 73] p=1,0	0,483

Продолжение таблицы 18

Показатель	Срок	Респондеры	Нереспондеры	p*
Пик А, см/с	Исход	71 [61; 88]	82 [69; 88]	0,201
	6 мес.	75 [65; 87] p=0,349	77 [70; 86] p=0,404	0,623
	1 год	74 [65; 88] p=1,0	73,5 [71; 92] p=0,264	0,319
	2 года	68 [65; 91] p=1,0	77 [63; 83] p=0,606	0,843
Е/А, усл. ед.	Исход	0,77 [0,64; 1,22]	0,82 [0,66; 1,09]	0,861
	6 мес.	0,82 [0,70; 1,07] p=0,883	0,79 [0,66; 1,22] p=1,0	0,846
	1 год	0,79 [0,69; 1,14] p=1,0	0,82 [0,70; 0,95] p=0,239	0,886
	2 года	0,68 [0,59; 0,85] p=0,099	0,72 [0,65; 0,88] p=1,0	0,248
ВИР, мс	Исход	98 [88; 115]	109,5 [95; 125]	0,151
	6 мес.	100 [94; 129] p=0,230	104 [93; 130] p=0,662	0,474
	1 год	104,5 [95; 127] p=0,710	107,5 [99; 118] p=0,146	0,885
	2 года	100 [98; 109] p=0,789	109,5 [100; 120] p=0,606	0,338
ММ, г	Исход	245 [215; 297]	257 [219; 309,5]	0,427
	6 мес.	235 [200; 291] p=0,770	270 [215; 299] p=1,0	0,248
	1 год	233 [207; 270] p=0,035	252 [212; 304] p=0,838	0,322
	2 года	226,5 [201; 249] p=0,823	257,5 [233; 313] p=1,0	0,028
ИММ, г/м ²	Исход	133±35	138±39	0,503
	6 мес.	126±38 p=0,103	129±26 p=0,117	0,662

Продолжение таблицы 18

Показатель	Срок	Респондеры	Нереспондеры	p*
ИММ, г/м ²	1 год	124±29 p=0,021	131±31 p=0,132	0,337
	2 года	121±39 p=0,213	137±30 p=0,304	0,191
Примечание. Сокращения те же, что в таблице 16; p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем; p* – уровень статистической значимости для межгруппового сравнения.				

По показателям Эхо-КГ, рассмотренным в динамике, группы респондеров и нереспондеров не отличались, за исключением конечно-диастолического размера, который был больше у нереспондеров через 1 год после РЧА (p=0,028); на этой же точке отмечено близкое к значимому межгрупповое отличие конечно-систолического размера (p=0,055). Внутри каждой из групп динамики этих показателей не отмечалось (p>0,05), числовые значения не выходили за пределы нормального диапазона. То же касается и фракции выброса, этот показатель оставался стабильно нормальным у всех пациентов.

Увеличение левого предсердия в общей группе больных происходило в основном за счет группы нереспондеров. У них объем левого предсердия последовательно возрастал в динамике наблюдения, значимыми, однако, оказались различия на сроках 6 месяцев (p=0,007) и 1 год (p=0,022) в сравнении с исходом, а в отдаленные сроки изменений не было (p=1,0). В группе респондеров объем левого предсердия не менялся.

Средние показатели уровня пиковых скоростей и их отношения не выходили за пределы нормальных значений и не изменились в процессе наблюдения. Однако, внутри обеих групп были пациенты с отклонением отношения Е/А от нормы как в большую, так и в меньшую сторону. Нарушение диастолической функции ЛЖ наблюдалось у большинства обследованных больных, что подтверждает повышенное среднее ВИР исходно и в динамике в обеих группах пациентов. Значимого роста этого показателя, однако, как у

респондеров, так и у нереспондеров не отмечалось, в том числе и в отдаленные сроки наблюдения.

Динамика толщины МЖП и задней стеки левого желудочка (ЗСЛЖ) у респондеров была аналогична таковой в общей группе: имела тенденцию к уменьшению на всех точках обследования ($p>0,05$). У нереспондеров отчетливой динамики не было, и отмечалась тенденция к увеличению этих показателей преимущественно в отдаленные сроки после РЧА (рисунок 8).

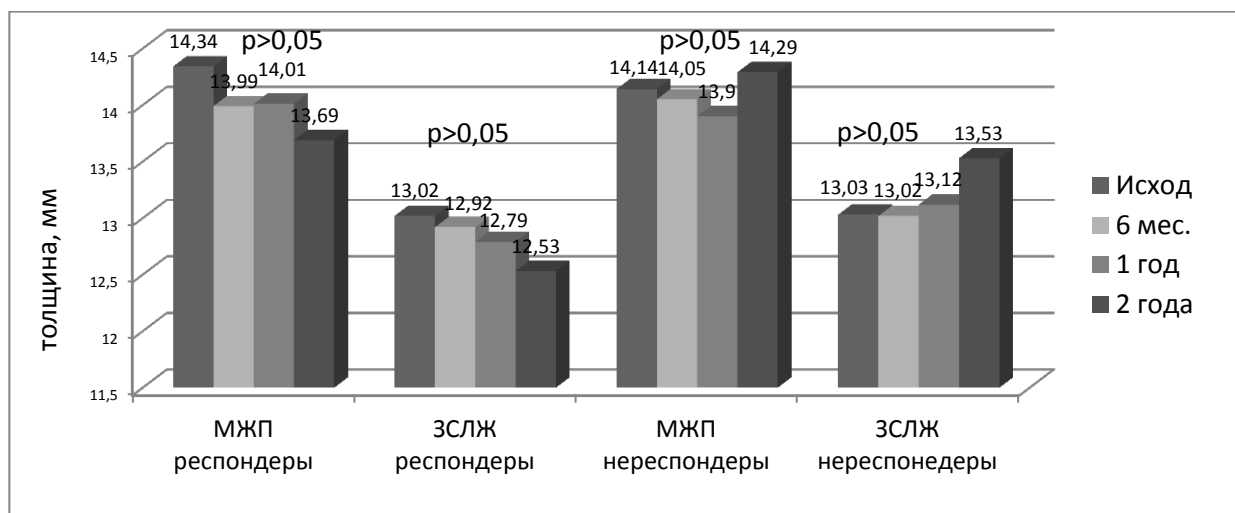


Рисунок 8 – Изменения толщины стенок ЛЖ в группах респондеров и нереспондеров в динамике наблюдения; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; p – уровень статистической значимости

При рассмотрении групп респондеров и нереспондеров по отдельности значимого уменьшения массы миокарда ни в одной из них мы не наблюдали. Индекс массы миокарда в 1-й группе уменьшился к году наблюдения ($p=0,021$), и далее эта тенденция сохранялась; во 2-й группе отмечалась тенденция к снижению этого показателя через 6 месяцев, а далее – к нарастанию ($p>0,05$) (рисунок 9).

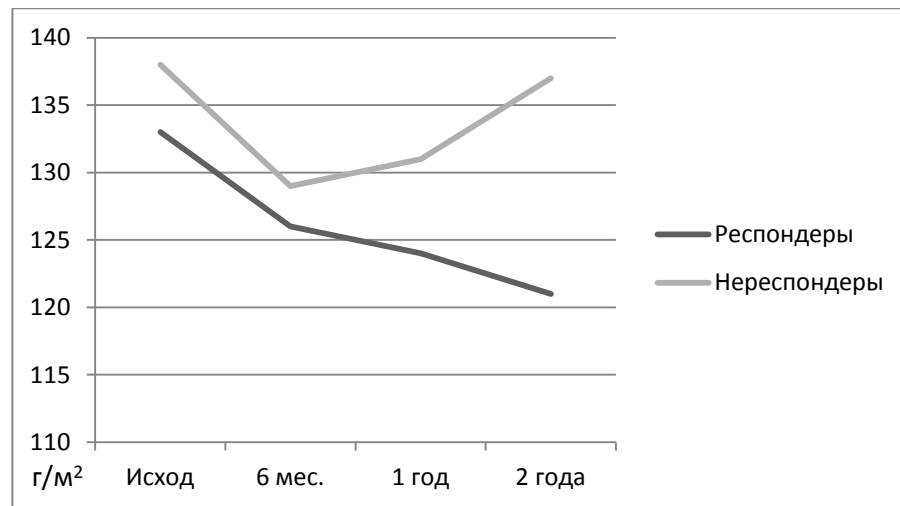


Рисунок 9 – Динамика индекса массы миокарда левого желудочка у респондеров и нереспондеров

3.5 Динамика биохимических показателей, задействованных в физиологических и патофизиологических механизмах регуляции АД, под влиянием радиочастотной абляции почечных артерий

Гиперактивация симпатической нервной системы играет ключевую роль в патогенезе резистентной АГ, а симпатическая денервация почечных артерий призвана устранить избыточное влияние СНС на почки. В связи с этим изучалась динамика уровней некоторых гормонов и биологически активных веществ под влиянием процедуры для лучшего понимания механизмов антигипертензивного эффекта ренальной денервации. Кроме того, были определены изменения в электролитном составе мочи, в частности, суточная экскреция калия и натрия в течение двухлетнего наблюдения.

Задержка натрия и воды при участии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является одним из ключевых как компенсаторных, так и патологических механизмов повышения и длительного поддержания уровня АД. Исследуемым пациентам определяли уровни ренина и альдостерона исходно, через 6 месяцев, 1 и 2 года после вмешательства. Нормальным считали уровень активного ренина сыворотки крови менее 31,2 пг/мл, альдостерона – в диапазоне 25 – 315 пг/мл. Помимо этого, проводилось определение уровня мозгового натрийуретического

пептида (BNP фрагмент EIA), как регулятора водно-солевого обмена, вазодилататора, ингибитора секреции ренина и альдостерона (таблица 19).

Таблица 19 – Динамика уровней активного ренина, альдостерона и BNP в сыворотке крови под влиянием РЧА почечных артерий ($M \pm SD$; Me [LQ; UQ])

Показатель	Исход	6 мес.	1 год	2 года
Ренин, пг/мл	17,07 $\pm$ 9,50	19,45 $\pm$ 16,30 p=0,195	10,64 $\pm$ 11,52 p=0,003	14,10 $\pm$ 15,44 p=0,258
Альдостерон, пг/мл	216,2 [167,0; 244,9]	215,1 [176,8; 265,2] p=0,268	198,4 [143,6; 243] p=0,060	181,7 [147,9; 255,6] p=0,021
BNP, нмоль/л	0,228 [0,139; 0,359]	0,243 [0,149; 0,406] p=0,874	0,247 [0,136; 0,390] p=1,0	0,257 [0,131; 0,318] p=1,0
Примечание. p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем.				

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 ($p>0,05$). Имелась умеренная корреляционная связь уровней ренина и альдостерона ($p<0,05$): исходно $r=0,41$, через 6 месяцев $r=0,45$, через 1 год $r=0,37$, через 2 года $r=0,43$.

Таблица 20 – Динамика уровней активного ренина, альдостерона и BNP в группах респондеров и нереспондеров ($M \pm SD$; Me [LQ; UQ])

Показатель	Срок	Респондеры	Нереспондеры	p*
Ренин, пг/мл	Исход	16,08 $\pm$ 8,38	18,28 $\pm$ 10,84	0,474
	6 мес.	20,52 $\pm$ 19,38 p=0,125	18,26 $\pm$ 12,49 p=0,995	0,676
	1 год	10,55 $\pm$ 10,58 p=0,040	10,74 $\pm$ 12,96 p=0,040	0,959
	2 года	13,86 $\pm$ 17,18 p=0,575	14,36 $\pm$ 13,87 p=0,256	0,925
Альдостерон, пг/мл	Исход	208,6 [167,0; 245,9]	221,0 [167,0; 244,9]	0,830
	6 мес.	209,6 [179,7; 304,5] p=0,190	217,0 [175,1; 250,2] p=1,0	0,607
	1 год	191,0 [143,6; 248,1] p=0,037	202,9 [136,4; 243,0] p=0,814	0,864
	2 года	172,6 [125,2; 252,6] p=0,022	191,0 [147,9; 253,0] p=0,480	0,773
BNP, нмоль/л	Исход	0,291 [0,156; 0,466]	0,226 [0,115; 0,353]	0,331
	6 мес.	0,262 [0,164; 0,506] p=1,0	0,224 [0,099; 0,327] p=1,0	0,310
	1 год	0,213 [0,136; 0,390] p=0,677	0,275 [0,135; 0,404] p=0,480	0,803
	2 года	0,252 [0,115; 0,313] p=1,0	0,268 [0,195; 0,319] p=0,814	0,727
Примечание. p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем; p* – уровень статистической значимости для межгруппового сравнения.				

Как в общей группе пациентов, так и среди респондеров и нереспондеров средние показатели ренина и альдостерона не выходили за пределы допустимых значений. При сравнении уровней этих гормонов и их динамики в зависимости от динамики АД, существенных отличий не выявлено (таблица 20).

Изменение концентраций активного ренина в группах респондеров и нереспондеров имеют характер, аналогичный таковому в общей группе, со 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 месяцев $p=0,122$; 1 год $p=0,424$; 2 года $p=0,673$).

Динамика уровней ренина и альдостерона в группах респондеров и нереспондеров представлена на рисунках 10 и 11.

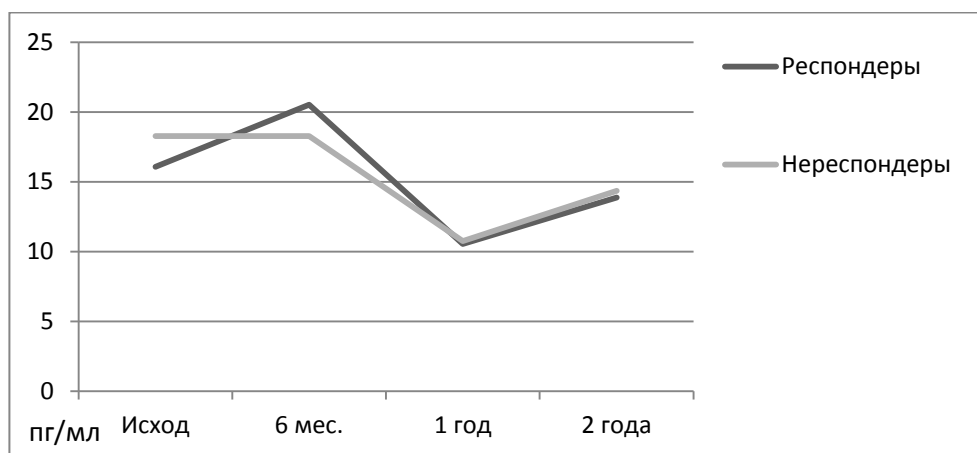


Рисунок 10 – Динамика среднего уровня активного ренина в группах респондеров и нереспондеров

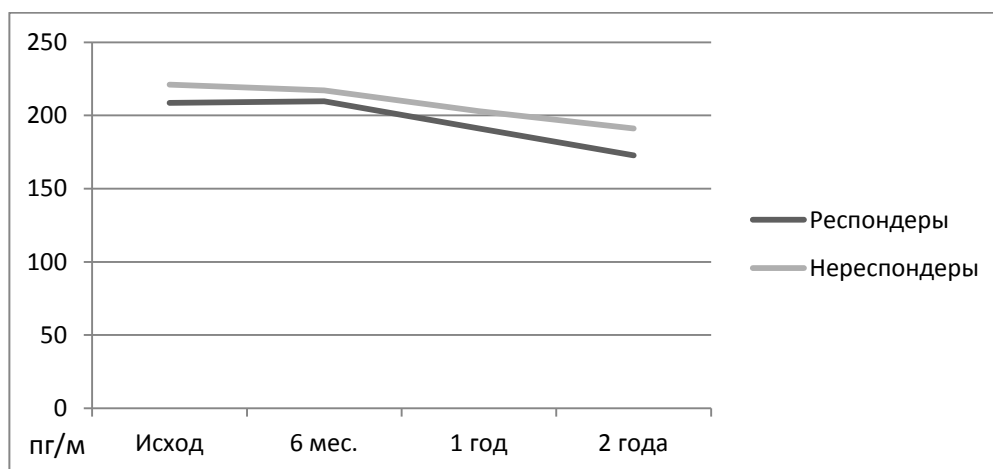


Рисунок 11 – Динамика среднего уровня альдостерона в группах респондеров и нереспондеров

Таблица 21 – Динамика уровней активного ренина, альдостерона и BNP в сыворотке крови под влиянием РЧА почечных артерий в подгруппе «тотальных» нереспондеров ($M \pm SD$; Me [LQ; UQ])

Показатель	Исход	6 мес.	1 год	2 года
Ренин, пг/мл	15,35 $\pm$ 11,27 p*=0,569	13,24 $\pm$ 7,45 p=0,473 p*=0,487	4,77 $\pm$ 4,24 p=0,074 p*=0,379	11,35 $\pm$ 11,82 p=0,402 p*=0,474
Альдостерон, пг/мл	216,2 [167,0; 244,9] p*=0,532	215,1 [176,8; 265,2] p=0,268 p*=0,695	198,4 [143,6; 243] p=0,060 p*=0,450	181,7 [147,9; 255,6] p=0,021 p*=0,037
BNP, нмоль/л	0,124 [0,053; 0,226] p*=0,028	0,145 [0,038; 0,288] p=0,450 p*=0,042	0,158 [0,070; 0,289] p=0,221 p*=0,178	0,187 [0,109; 0,279] p=0,683 p*=0,138
Примечание. p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем; p* – уровень статистической значимости для выявления отличий подгруппы «тотальных» нереспондеров.				

Каких-либо отличий по уровню мозгового натрийуретического пептида в динамике наблюдения как в общей группе (таблица 19), так и в группах респондеров и нереспондеров (таблица 20) обнаружено не было ($p > 0,05$), сами группы между собой также не отличались. Большинство полученных значений не выходило за пределы срединного уровня, определяемого у здоровых добровольцев (0,392 нмоль/л). Корреляций BNP с уровнями ренина и альдостерона у пациентов не найдено.

Существенным является то, в подгруппе «тотальных» нереспондеров (пациентов с полным отсутствием эффекта от лечения на всех сроках ($n=9$)) исходный уровень натрийуретического пептида оказался существенно ниже, чем у остальных пациентов ($p=0,028$) и составил 0,124 [0,053; 0,226] нмоль/л (таблица

21). Динамические изменения концентраций ренина и альдостерона в подгруппе не противоречили общим тенденциям.

Динамика натрий- и калийуреза представлена в таблице 22; диапазон нормальных значений для суточной экскреции калия – 25–125 ммоль/сут., для натрия – 40–220 ммоль/сут.

Как видно из таблицы 22, в динамике отмечается усиление натрийуреза по сравнению с исходным, достигая уровня статистической значимости через 2 года после вмешательства ($p < 0,001$). В отдаленные сроки наблюдается также усиление экскреции калия с мочой ($p = 0,003$), несмотря на снижающийся уровень альдостерона.

Таблица 22 – Динамика содержания электролитов в суточной моче (Me [LQ; UQ])

Показатель	Исход	6 мес.	1 год	2 года
Натрий, ммоль/сут	105,7 [78,0; 127,0]	113,0 [90,0; 157,0] $p = 0,677$	111,0 [88,0; 164,9] $p = 0,233$	178,9 [123,4; 234,0] $p < 0,001$
Калий, моль/сут	29,4 [22,7; 39,3]	28,5 [23,0; 37,7] $p = 0,888$	32,5 [23,0; 41,0] $p = 0,880$	39,9 [28,7; 49,4] $p = 0,003$
Примечание. p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем.				

Со стороны натрийуреза в группах респондеров и нереспондеров отмечалось его постепенное увеличение, достигающее статистической значимости на сроке 2 года после РЧА в сравнении с исходом ($p < 0,05$). Экскреция калия также увеличивалась в обеих наблюдаемых группах, но значимая разница констатирована только в отдаленные сроки у респондеров ($p < 0,001$). Что касается межгруппового сравнения, отличие выявлено по исходному содержанию калия в суточной моче ($p = 0,037$) (таблица 23); менее выраженный калийурез у респондеров можно объяснить исходно более частым назначением

калийсберегающего диуретика в данной группе пациентов, хотя, четких корреляционных связей этих показателей нет ($p>0,05$).

Таблица 23 – Динамика содержания электролитов в суточной моче в группах респондеров и нереспондеров (Me [LQ; UQ])

Показатель	Срок	Респондеры	Нереспондеры	p*
Натрий, ммоль/сут	Исход	106,7 [88,0; 149,0]	102,0 [75,5; 118,0]	0,223
	6 мес.	115,8 [90,0; 157,0] p=0,607	110,0 [86,0; 160,0] p=0,814	0,679
	1 год	115,0 [89,0; 188,8] p=0,689	104,0 [88,0; 147,0] p=0,264	0,223
	2 года	174,0 [137,9; 200,8] p=0,003	189,0 [89,5; 238,6] p=0,039	0,696
Калий, моль/сут	Исход	26,4 [19,1; 35,5]	33,6 [26,0; 42,1]	0,037
	6 мес.	27,5 [23,0; 43,2] p=0,377	29,0 [24,3; 31,7] p=0,239	0,777
	1 год	33,6 [25,0; 45,2] p=0,066	24,2 [22,3; 37,0] p=0,118	0,070
	2 года	38,3 [34,6; 48,5] p<0,001	44,1 [25,2; 51,3] p=0,606	0,926
Примечание. p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем; p* – уровень статистической значимости для межгруппового сравнения.				

Среди «тотальных нереспондеров» общие тенденции увеличения экскреции электролитов с мочой сохранялись, будучи, однако, статистически не значимыми ввиду малочисленности подгруппы. Существенных отличий по уровням натрий- и калийуреза от остальных пациентов не наблюдалось.

Таблица 24 – Динамика содержания электролитов в суточной моче в подгруппе «тотальных» нереспондеров (Me [LQ; UQ])

Показатель	Исход	6 мес.	1 год	2 года
Натрий, ммоль/сут	109,2 [102,0; 129,0] p*=0,355	116,5 [86,0; 176,0] p=1,0 p*=0,910	127,5 [86,0; 175,4] p=0,683 p*=0,770	236,3 [190,9; 240,9] p=0,617 p*=0,177
Калий, моль/сут	29,0 [23,9; 39,0] p*=0,863	27,3 [23,0; 29,2] p=1,0 p*=0,499	32,3 [21,4; 36,2] p=0,528 p*=0,450	30,5 [27,4; 49,5] p=0,604 p*=0,037
Примечание. p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем; p* – уровень статистической значимости для выявления отличий подгруппы «тотальных» нереспондеров.				

Далее обследуемым больным проводилось определение содержания промежуточных метаболитов катехоламинов в суточной моче как маркеров степени выраженности гиперсимпатикотонии (таблица 25).

Таблица 25 – Динамика содержания катехоламинов в суточной моче (Me [LQ; UQ])

Показатель	Исход	6 мес.	1 год	2 года
Метанефрины общие, мг/сут.	104,0 [58,0; 146,0]	102,0 [66,0; 172,0] p=0,888	120,5 [82,2; 169,5] p=1,0	96,0 [62,0; 186,0] p=0,628
Норметанеф- рины общие, мг/сут.	224,0 [137,9; 310,5]	272,0 [178,0; 392,0] p=0,093	249,5 [162,6; 404,0] p=0,074	230,0 [162,0; 321,0] p=0,146
Примечание. p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем.				

Нормальный диапазон значений составляет для метанефринов 25–312 мг/сут., для норметанефринов – 35–445 мг/сут. В общей группе пациентов наблюдалась разнонаправленная динамика содержания катехоламинов в суточной моче на разных сроках обследования. Все изменения не являлись статистически значимыми ($p>0,05$).

Далее рассмотрены внутри- и межгрупповые различия уровней катехоламинов в суточной моче (таблица 26). Статистически значимых среди них не выявлено ($p>0,05$).

Таблица 26 – Динамика содержания катехоламинов в суточной моче в группах респондеров и нереспондеров (Me [LQ; UQ])

Показатель	Срок	Респондеры	Нереспондеры	p^*
Метанефрины общие, мг/сут.	Исход	120,4 [20,0; 332,0]	112,7 [11,0; 316,0]	0,572
	6 мес.	118,2 [33,0; 348,0] $p=0,596$	146,2 [20,0; 430,4] $p=0,814$	0,373
	1 год	117,2 [25,0; 277,0] $p=0,307$	139,0 [25,0; 244,0] $p=0,302$	0,121
	2 года	97,4 [25,0; 255,0] $p=0,546$	142,2 [52,0; 212,0] $p=0,683$	0,080
Нормета- нефрины общие, мг/сут.	Исход	256,9 [25,0; 672,0]	187,6 [8,0; 426,0]	0,100
	6 мес.	316,1 [35,0; 795,0] $p=0,296$	268,6 [30,0; 561,9] $p=0,239$	0,296
	1 год	286,9 [28,0; 1126,0] $p=0,838$	240,5 [30,0; 658,0] $p=0,016$	0,754
	2 года	208,0 [61,0; 407,0] $p=0,228$	265,5 [125,5; 695,0] $p=0,683$	0,138
Примечание. p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем; p^* – уровень статистической значимости для межгруппового сравнения.				

У респондеров отмечается тенденция к снижению уровня общих метанефринов в динамике, тогда как в группе нереспондеров исходно более

низкие показатели имели тенденцию к повышению. Динамика уровня общих норметанефринов в группе респондеров имеет разнонаправленный характер, несколько, однако, снижаясь в отдаленные сроки; у нереспондеров норметанефрины в целом имеют тенденцию к нарастанию (рисунок 13).

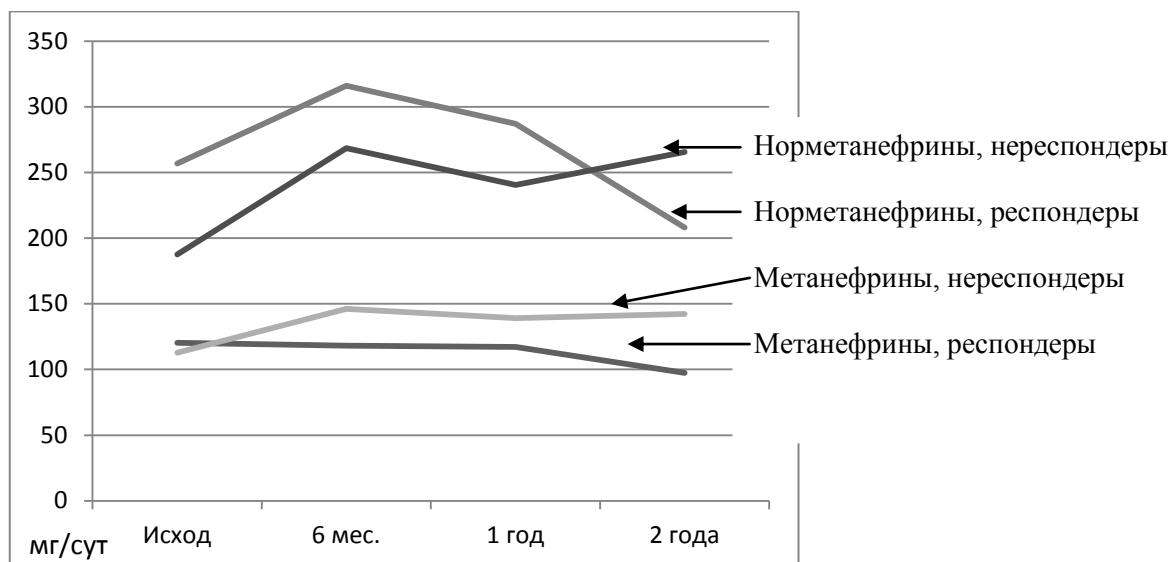


Рисунок 12 – Динамика средних уровней катехоламинов в суточной моче в группах респондеров и нереспондеров

Подгруппа «тотальных» нереспондеров отличалась от остальных больных по уровню общих норметанефринов в исходе ($p=0,021$); близким к значимому оказалось их отличие по исходному уровню метанефринов ($p=0,052$) (таблица 27). Уровень катехоламинов суточной мочи в этой группе был ниже, чем у остальных пациентов.

При рассмотрении таблицы 27 очевидно нарастание уровней катехоламинов в суточной моче у этих больных в динамике. Изменения, однако, не имели статистической значимости в связи с малочисленностью подгруппы ($p>0,05$).

Таблица 27 – Динамика уровней катехоламинов в подгруппе «тотальных» нереспондеров (n=9) (Me [LQ; UQ])

Показатель	Исход	6 мес.	1 год	2 года
Метанефрины общие, мг/сут.	65 [42; 105] p*=0,052	88 [48; 157] p=0,683 p*=0,310	128,5 [27; 153] p=0,617 p*=0,368	112 [52; 194] p=0,311 p*=0,962
Норметанефрины общие, мг/сут.	39 [30; 181] p*=0,022	247 [175; 435] p=0,221 p*=0,725	166,5 [30; 403] p=0,248 p*=0,633	342 [142; 695] p=0,085 p*=0,251
Примечание. p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем; p* – уровень статистической значимости для выявления отличий подгруппы «тотальных» нереспондеров.				

Поскольку эндотелиальные клетки принимают участие в регуляции АД посредством выработки биологически активных веществ, для оценки функции эндотелия было проанализировано содержание оксида азота (NO), а также конкурентного ингибитора NO-синтазы эндотелиоцитов – асимметричного диметиларгинина (АДМА) в динамике у пациентов до и через 6 месяцев после РЧА (таблица 28). Непосредственно сам оксид азота существует не более нескольких секунд, далее окисляясь в нитрит (NO_2^-) и нитрат (NO_3^-). Эти более стабильные метаболиты определяются в биологических жидкостях, в частности, были определены в ЭДТА-плазме пациентов. Динамики по данным показателям как в общей группе пациентов, так и внутри групп респондеров и нереспондеров, не выявлено ($p>0,05$) (таблицы 28, 29).

Таблица 28 – Динамика уровней оксида азота и АДМА у пациентов до и через 6 месяцев после ренальной денервации (Me [LQ; UQ])

Показатель	Исход	6 мес.
АДМА	0,74 [0,69; 0,80]	0,74 [0,70; 0,81] p=0,540
Общий нитрит, мкмоль/л	17,51 [7,01; 24,53]	17,92 [12,76; 29,24] p=0,838
Нитрат, мкмоль/л	24,97 [23,14; 28,79]	26,22 [22,66; 32,92] p=0,838
Примечание. АДМА – асимметричный диметиларгинин; p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем.		

Таблица 29 – Динамика уровней оксида азота и асимметричного диметиларгинина в группах респондеров и нереспондеров до и через 6 месяцев после ренальной денервации (Me [LQ; UQ])

Показатель	Срок	Респондеры	Нереспондеры	p*
АДМА	Исход	0,78 [0,69; 0,81]	0,71 [0,66; 0,76]	0,182
	6 мес.	0,76 [0,73; 0,85] p=0,628	0,69 [0,68; 0,73] p=1,0	0,022
Общий нитрит, мкмоль/л	Исход	16,73 [16,03; 18,78]	18,33 [16,94; 21,52]	0,112
	6 мес.	17,51 [17,77; 23,13] p=0,628	17,51 [7,01; 24,53] p=1,0	0,848
Нитрат, мкмоль/л	Исход	24,12 [22,22; 26,03]	26,98 [25,99; 35,59]	0,036
	6 мес.	25,69 [21,25; 33,83] p=0,628	26,42 [23,17; 32,02] p=1,0	0,568
Примечание. АДМА – асимметричный диметиларгинин; p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем; p* – уровень статистической значимости для межгруппового сравнения.				

Средний уровень ассиметричного диметиларгинина в обеих группах после ренальной денервации имеет небольшую тенденцию к снижению. Уровни общего нитрита и нитрата после вмешательства у респондеров имели тенденцию к увеличению, а у нереспондеров, наоборот, к снижению.

Что касается отличий между группами, через 6 месяцев АДМА оказался ниже в группе нереспондеров ($p=0,022$), а также в подгруппе «тотальных» нереспондеров по сравнению с остальными больными ($p=0,049$). Других значимых отличий и статистически значимой динамики показателей внутри данной подгруппы не наблюдалось (таблица 30).

Таблица 30 – Динамика уровней оксида азота и ассиметричного диметиларгинина в подгруппе «тотальных» нереспондеров до и через 6 мес. после ренальной денервации (Me [LQ; UQ])

Срок	АДМА	Общий нитрит, мкмоль/л	Нитрат, мкмоль/л
Исход	0,70 [0,66; 0,76] $p^*=0,152$	18,54 [17,43; 21,19] $p^*=0,301$	26,63 [25,49; 30,09] $p^*=0,117$
6 мес.	0,70 [0,68; 0,73] $p=0,683$ $p^*=0,049$	17,78 [16,94; 18,62] $p=0,683$ $p^*=0,920$	26,22 [23,17; 32,02] $p=0,683$ $p^*=0,764$
Примечание. АДМА – ассиметричный диметиларгинин; p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем; p^* – уровень статистической значимости для сравнения «тотальных» нереспондеров с остальными больными.			

3.6 Динамика биохимических маркеров воспаления и сосудистого фиброза под влиянием радиочастотной аблации 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. Проводилась оценка динамики содержания в сыворотке крови ММП-2 и 9, тканевого ингибитора ММП-9 – ТИМП-1, а также высокочувствительного С-реактивного белка до и на всех сроках наблюдения после катетерного лечения резистентной АГ (таблица 31).

Диапазон нормальных значений для ТИМП-1 составляет 11–743 нг/мл; для ММП-9 – 2–139,4 нг/мл; для ММП-2 – 139–365 нг/мл; СРБ – 0,068–8,2 мг/л.

Таблица 31 – Динамика уровней матриксных металлопротеиназ, их тканевого ингибитора и высокочувствительного СРБ до и в динамике после РЧА почечных артерий (M±SD; Me [LQ; UQ])

Показатель	Исход	6 мес.	1 год	2 года
ТИМП-1, нг/мл	642,8 [525,8; 713,7]	572,8 [439,9; 728,3] p=0,312	574,6 [480,1; 701,3] p=0,584	596,7 [465,9; 752,7] p=0,855
ММП-9, нг/мл	288,5 [134,0; 649,0]	187,2 [42,4; 427,7] p=0,013	318,9 [166,3; 617,2] p=0,349	264,2 [161,2; 512,8] p=1,0
ММП-2, нг/мл	282,2 [234,3; 342,4]	275,2 [235,1; 349,8] p=0,457	249,2 [221,2; 277,8] p=0,029	255,2 [229,7; 282] p=0,188
hs-CRP, мг/л	4,52±3,31	3,03±2,79 p=0,011	2,74±2,54 p=0,005	2,44±1,91 p<0,001
Примечание. ТИМП-1 – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназ-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.				

Таким образом, в общей группе пациентов наблюдалось некоторое снижение среднего уровня ТИМП-1 после вмешательства, статистически, однако, не значимое (p>0,05). Динамика уровней матриксных металлопротеиназ была разнонаправленной. 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 ($p=0,188$). Изменения показателей наглядно представлены на рисунках 13 - 15.

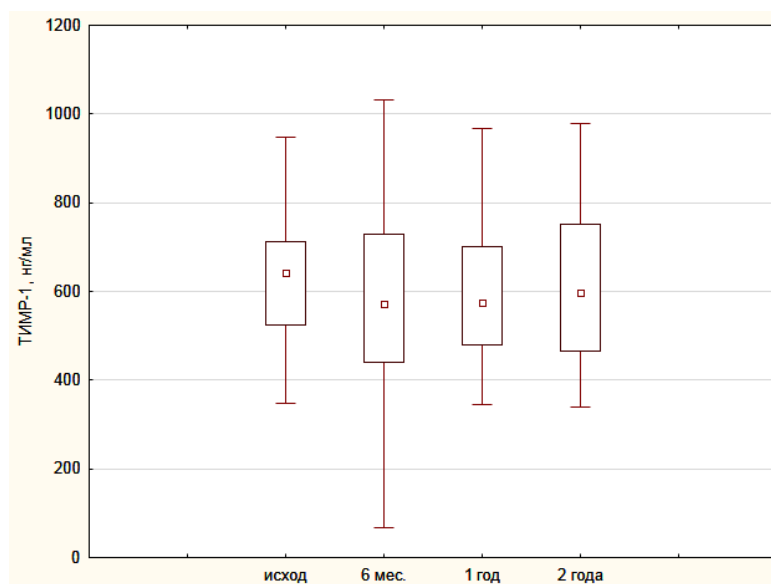


Рисунок 13 – Динамика концентраций ТИМП-1 у пациентов после ренальной денервации

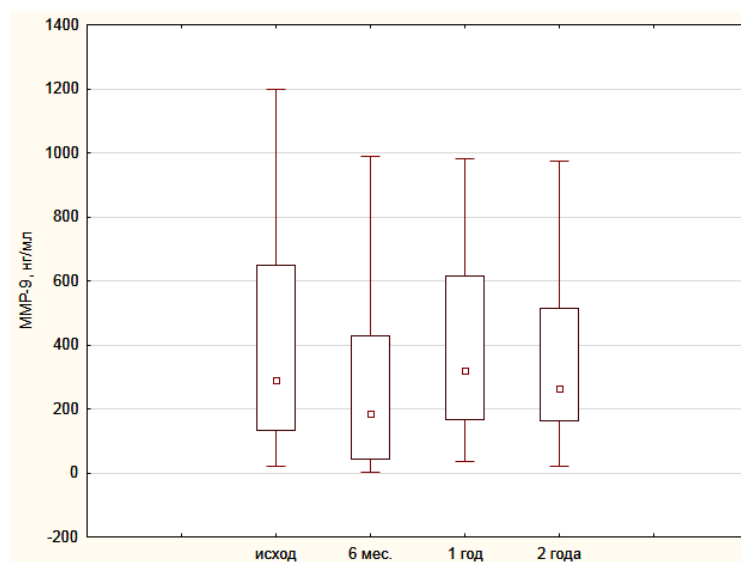


Рисунок 14 – Динамика концентраций ММП-9 у пациентов после ренальной денервации

Средний уровень ТИМП-1 и ММП-2 на всех точках исследования находился в пределах референсных значений, тогда как уровень ММП-9

оставался повышенным. Средний уровень СРБ в динамике не выходил за рамки нормального диапазона.

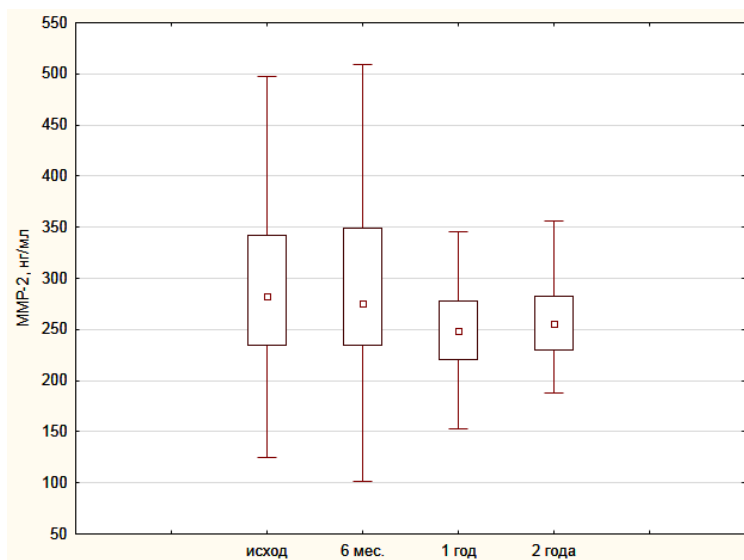


Рисунок 15 – Динамика концентраций ММП-2 у пациентов после ренальной денервации

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 16).

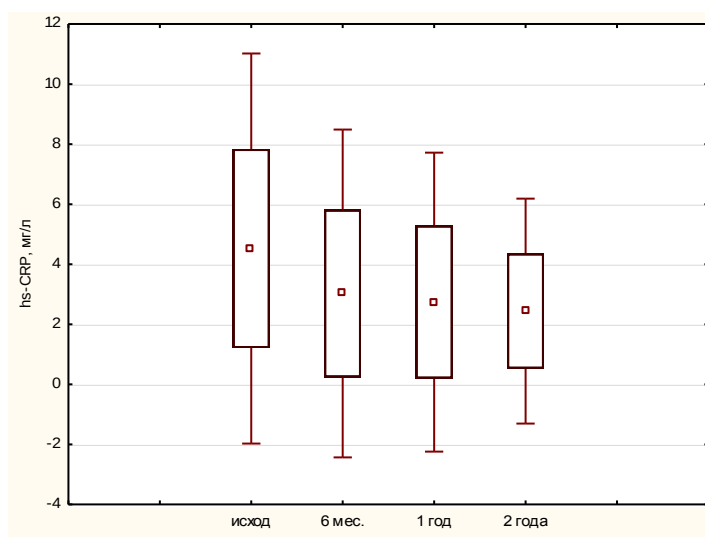


Рисунок 16 – Динамика уровня высокочувствительного СРБ у пациентов после ренальной денервации

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 выявлено (таблица 32).

Таблица 32 – Динамика уровней матриксных металлопротеиназ, их тканевого ингибитора и высокочувствительного СРБ до и в динамике после РЧА почечных артерий в группах респондеров и нереспондеров ($M\pm SD$; Me [LQ; UQ])

Показатель	Срок	Респондеры	Нереспондеры	p^*
TIMP-1, нг/мл	Исход	611,8 [527,3; 709,4]	673,4 [477,9; 767,0]	0,560
	6 мес.	582,0 [423,3; 796,6] $p=1,0$	572,0 [469,8; 655,6] $p=0,146$	0,389
	1 год	553,2 [468,5; 700,0] $p=0,480$	622,0 [498,1; 702,7] $p=0,773$	0,490
	2 года	592,0 [455,9; 730,3] $p=1,0$	621,9 [485,5; 761,0] $p=0,579$	0,531
ММП-9, нг/мл	Исход	273,7 [133,6; 709,1]	303,7 [138,6; 518,4]	0,962
	6 мес.	189,2 [35,8; 455,9] $p=0,007$	187,2 [69,0; 427,7] $p=0,689$	0,487
	1 год	318,9 [166,3; 622,1] $p=0,677$	339,8 [146,9; 617,2] $p=0,480$	0,927
	2 года	288,3 [187,4; 516,3] $p=1,0$	232,1 [130,1; 511,9] $p=0,814$	0,421
ММП-2, нг/мл	Исход	290,5 [248,7; 341,0]	271,9 [232,0; 345,0]	0,531
	6 мес.	268,9 [225,2; 351,7] $p=0,874$	292,4 [244,9; 349,8] $p=0,424$	0,335
	1 год	248,0 [227,8; 276,0] $p=0,037$	255,9 [209,9; 282,8] $p=0,480$	0,927
	2 года	254,0 [220,1; 281,6] $p=0,169$	256,1 [232,6; 298,7] $p=0,814$	0,475

Продолжение таблицы 32

Показатель	Срок	Респондеры	Нереспондеры	p*
hs-CRP, мг/л	Исход	4,71±3,23	4,30±3,49	0,699
	6 мес.	2,85±2,84 p=0,049	3,22±2,80 p=0,299	0,678
	1 год	2,87±2,60 p=0,039	2,58±2,53 p=0,096	0,724
	2 года	2,07±1,59 p=0,003	2,81±2,17 p=0,130	0,249
Примечание. Сокращения те же, что в таблице 30; p – уровень статистической значимости для оценки динамики показателей; p* – уровень статистической значимости для межгруппового сравнения.				

Подгруппа «тотальных» нереспондеров отличалась отсутствием снижения С-реактивного белка в отдаленный период, несмотря на снижение данного показателя через 6 месяцев (p=0,031). Внятных изменений концентраций металлопротеиназ и их ингибитора не отмечено (таблица 33).

Таблица 33 – Динамика уровней матриксных металлопротеиназ, их тканевого ингибитора и высокочувствительного СРБ до и в динамике после РЧА почечных артерий в подгруппе «тотальных» нереспондеров (n=9) (M±SD; Me [LQ; UQ])

Показатель	Исход	6 мес.	1 год	2 года
TIMP-1, нг/мл	673,4 [647,3; 767,0] p*=0,328	573,7 [469,8; 674,3] p=0,505 p*=0,853	617,2 [471,6; 702,7] p=1,0 p*=1,0	580,7 [474,5; 761,0] p=0,684 p*=0,904
MMP-9, нг/мл	215,3 [78,5; 483,3] p*=0,473	63,6 [29,7; 255,1] p=0,343 p*=0,129	412,1 [221,0; 617,2] p=0,684 p*=0,645	380,3 [128,9; 697,4] p=0,683 p*=0,665
MMP-2, нг/мл	234,2 [200,2; 437,6] p*=0,378	315,8 [283,1; 393,9] p=0,752 p*=0,104	279,8 [198,4; 287,7] p=0,683 p*=0,472	266,5 [188,2; 332,2] p=0,683 p*=0,984
hs-CRP, мг/л	5,57±2,80 p*=0,366	3,54±2,98 p=0,031 p*=0,595	2,68±1,72 p=0,099 p*=0,951	4,77±2,24 p=0,149 p*<0,001
Примечание. Сокращения те же, что в таблице 30; p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем; p* – уровень статистической значимости для сравнения «тотальных» нереспондеров с остальными больными.				

3.7 Динамика уровней адипоцитокинов под влиянием радиочастотной аблации почечных артерий

В связи с тем, что большинство обследованных пациентов имели избыточную массу тела или ожирение, была исследована динамика биологически активных веществ, выделяемых жировой тканью (таблица 34).

Таблица 34– Динамика уровней гормонов жировой ткани в общей группе пациентов в динамике после ренальной денервации (Me [LQ; UQ])

Показатель	Исход	6 мес.	1 год	2 года
Лептин	41,74 [18,35; 67,25]	47,55 [23,86; 68,69] p=0,429	54,93 [29,37; 84,63] p<0,001	45,82 [28,10; 83,85] p<0,001
Адипо- нектин	7,21 [4,87; 8,36]	7,20 [4,42; 8,34] p=0,429	8,06 [4,05; 8,68] p=0,212	7,90 [3,21; 10,24] p=1,0
Резистин	4,60 [4,12; 5,66]	4,69 [3,90; 5,94] p=0,429	4,59 [3,90; 5,78] p=0,755	4,48 [3,79; 5,38] p=0,742
Примечание. p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем.				

Было выявлено повышение уровня лептина крови через 1 и 2 года после вмешательства по сравнению с исходными показателями ($p<0,001$) (рисунок 17); со стороны адипонектина и резистина динамики не отмечалось.

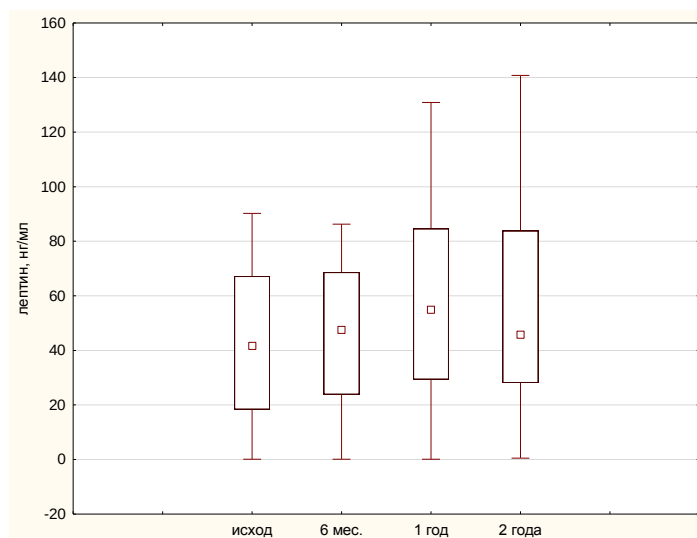


Рисунок 17 – Динамика уровня лептина у пациентов после ренальной денервации

При отдельном рассмотрении групп пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, и без нарушений углеводного обмена были выявлены такие же особенности динамики показателей, как и в общей группе больных (таблица 35). При сравнении этих двух групп между собой значимые различия наблюдались лишь по исходному уровню резистина ($p=0,036$) и уровню резистина

через 6 месяцев ($p=0,029$). Со стороны других показателей различий не обнаружено ($p>0,05$).

Таблица 35 – Динамика уровней гормонов жировой ткани у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, и без него под влиянием ренальной денервации (Me [LQ; UQ])

Показатель	Срок	Пациенты с СД 2 типа	Пациенты без СД 2 типа	p^*
Лептин	Исход	42,10 [19,89; 69,46]	42,28 [18,35; 66,37]	0,969
	6 мес.	49,80 [26,26; 71,79] $p=0,606$	41,75 [22,53; 56,48] $p=0,689$	0,371
	1 год	61,87 [29,76; 96,87] $p=0,006$	53,66 [24,09; 72,67] $p=0,046$	0,566
	2 года	58,29 [28,56; 92,00] $p=0,039$	54,30 [23,16; 80,70] $p<0,001$	0,676
Адипо-нектин	Исход	6,59 [4,41; 8,05]	7,59 [5,37; 8,73]	0,449
	6 мес.	6,22 [4,10; 8,32] $p=0,121$	7,79 [4,61; 10,78] $p=1,0$	0,387
	1 год	8,00 [4,40; 8,53] $p=0,803$	8,10 [4,05; 8,77] $p=0,230$	0,502
	2 года	7,72 [3,62; 11,96] $p=0,302$	8,02 [3,71; 10,24] $p=0,522$	0,963
Резистин	Исход	5,55 [4,42; 6,22]	4,85 [4,0; 5,15]	0,035
	6 мес.	5,90 [4,07; 7,48] $p=1,0$	4,64 [3,75; 5,40] $p=0,424$	0,029
	1 год	5,28 [4,14; 6,27] $p=0,803$	4,73 [3,78; 5,59] $p=0,689$	0,267
	2 года	4,99 [4,29; 6,36] $p=1,0$	4,58 [3,50; 5,38] $p=0,831$	0,126

Примечание. СД – сахарный диабет; p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем, p^* – уровень статистической значимости для сравнения лиц с СД 2 типа и без него.

Внутри групп респондеров и нереспондеров также наблюдается динамика повышения уровня лептина через 1 и 2 года после денервации по сравнению с исходом. Других значимых изменений не выявлено (таблица 36).

Таблица 36 – Динамика уровней гормонов жировой ткани у респондеров и нереспондеров под влиянием ренальной денервации (Me [LQ; UQ])

Показатель	Срок	Респондеры	Нереспондеры	p*
Лептин	Исход	47,83 [18,35; 67,25]	37,13 [16,78; 67,28]	0,312
	6 мес.	53,69 [30,22; 69,59] p=0,383	31,84 [22,45; 52,21] p=1,0	0,129
	1 год	67,32 [30,15; 87,27] p=0,037	41,49 [26,59; 67,04] p=0,010	0,242
	2 года	61,77 [24,93; 92,0] p=0,022	45,0 [28,56; 72,44] p<0,001	0,796
Адипо-нектин	Исход	7,44±3,95	6,92±3,58	0,661
	6 мес.	7,95±4,55 p=0,133	6,38±2,77 p=0,153	0,201
	1 год	8,50±6,15 p=0,319	7,50±5,64 p=0,650	0,594
	2 года	8,78±4,62 p=0,087	6,97±4,22 p=0,945	0,222
Резистин	Исход	4,54 [4,10; 6,62]	4,63 [4,13; 5,20]	0,695
	6 мес.	4,65 [3,96; 6,42] p=0,663	4,85 [3,85; 5,46] p=0,646	0,533
	1 год	4,59 [3,90; 6,17] p=1,0	4,59 [3,41; 5,78] p=0,814	0,969
	2 года	4,61 [3,63; 6,27] p=1,0	4,27 [3,79; 4,82] p=0,814	0,475
Примечание. p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем, p* – уровень статистической значимости для межгруппового сравнения.				

Лептин, являясь гормоном жировой ткани, ассоциирован с величиной индекса массы тела. Ожидаемой являлась умеренная либо высокая корреляция этих показателей: исходно $r=0,74$; через 6 месяцев $r=0,68$; через 1 год $r=0,64$ и

через 2 года $r=0,72$ ($p<0,05$). Динамика уровней лептина у пациентов с различной массой тела представлена в таблице 37.

Таблица 37 – Динамика уровней лептина в зависимости от исходного ИМТ

Масса тела пациента	Исход	6 мес.	1 год	2 года
Нормальная и избыточная (n=17)	12,32 [7,59; 41,80]	17,44 [7,28; 26,26] p=0,752	17,71 [9,93; 39,79] p=0,343	27,75 [13,23; 44,18] p=0,070
Ожирение I степени (n=31)	37,13 [18,35; 51,59]	39,76 [22,53; 52,21] p=0,302	43,19 [26,59; 70,85] p=0,010	44,41 [28,56; 63,07] p=0,003
Ожирение II степени (n=18)	49,14 [33,75; 69,71]	67,79 [47,95; 71,79] p=0,505	67,23 [50,94; 86,34] p=0,046	87,93 [46,24; 97,53] p=0,077
Ожирение III степени (n=11)	80,33 [71,37; 89,02]	76,96 [67,45; 84,83] p=0,683	105,90 [70,77; 125,30] p=1,0	111,45 [103,04; 127,75] p=0,134
Примечание. p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем.				

Как видно из таблицы 37, динамика повышения уровня лептина наблюдается у всех больных. Однако, при оценке достоверности этих изменений у пациентов с различной степенью ожирения, последняя по большей части не достигает статистической значимости из-за малочисленности подгрупп. Наиболее выражена динамика уровня лептина в самой многочисленной группе пациентов с ожирением I степени.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Распространенность артериальной гипертензии, резистентной к лечению, в развитых странах на сегодняшний день составляет около 15% [43], при этом за последние несколько лет отмечается неуклонный рост количества таких больных [164]. Пациенты с резистентной АГ имеют гораздо более высокий уровень сердечно-сосудистого риска и риска смерти от всех причин по сравнению с теми, у кого АД контролируется [115]. Поражение органов-мишеней, частота развития сердечной недостаточности, инсультов, инфарктов миокарда и почечной недостаточности напрямую зависят от степени повышения артериального давления [54]. Возможности фармакотерапии являются ограниченными в этом отношении, так как назначение большого количества ЛС в субмаксимальных дозах у таких пациентов не приводит к нормализации АД. Дальнейшее же увеличение дозировок неуклонно ведет к возникновению побочных эффектов [53], и, как следствие, снижает приверженность к лечению, а в некоторых случаях объективно требует отмены препарата. В связи с этим в последние годы широко развиваются новые интервенционные методы лечения артериальной гипертензии. Доступные на сегодняшний день высокотехнологичные вмешательства не дают возможности отказаться от приема антигипертензивных препаратов, а, зачастую, и снизить их дозировки. Тем не менее, снижение АД даже на 10 мм рт. ст. существенно снижает сердечно-сосудистый риск [68], а, следовательно, инвазивные методы лечения резистентной к фармакотерапии АГ являются обоснованными и, несомненно, требуют дальнейшего изучения и развития.

Различные аспекты возникновения эссенциальной гипертензии связаны с единым патогенетическим звеном – повышенным тонусом симпатического отдела нервной системы [64]. Эфферентная симпатическая активация почек посредством адренергических рецепторов вызывает высвобождение ренина с запуском РААС и уменьшение почечного кровотока [205], в свою очередь афферентный ответный

сигнал от почек к симпатическим центрам ЦНС способствует дальнейшей гиперсимпатикотонии.

Одной из первых попыток воздействовать на симпатическую систему почек оперативным путем являлась симпатэктомия [180]. Современная ее модификация с малотравматичным эндоваскулярным доступом позволяет селективно воздействовать на симпатическую иннервацию почек, избегая при этом воздействия на другие органы, а, следовательно, нежелательных побочных эффектов.

Первые успешные исследования в этой области породили большой интерес и бурное дальнейшее развитие метода. На сегодняшний день особо важным представляется изучение отдаленных результатов инвазивных методов лечения резистентной АГ. Данные одного из немногих зарубежных исследований говорят о сохранении антигипертензивного эффекта у большинства пациентов через два и три года после вмешательства [108]. При этом неясными остаются механизмы длительного терапевтического действия ренальной денервации, и не освещены другие ее эффекты в долгосрочном периоде наблюдения. Камнем преткновения на сегодняшний день остается группа так называемых нереспондеров ренальной денервации – больных с отсутствием антигипертензивной реакции на вмешательство. Так как стопроцентной эффективности РЧА не наблюдалось ни в одном из исследований, общепринятым стало разделять больных в зависимости от динамики артериального давления на респондеров и нереспондеров ренальной денервации. По мнению большинства авторов шести месяцев достаточно для оценки эффективности инвазивного лечения. Процент респондеров на этом этапе в различных исследованиях сильно варьирует – от 45 до 84% [65, 165, 203], что, помимо особенностей самих пациентов, несомненно, зависит и от техники проведения процедуры. Тем не менее, существенных преимуществ одних устройств над другими пока продемонстрировано не было. Количество радиочастотных воздействий в почечных артериях также не считается предиктором эффективности процедуры [106], хотя, по итогам Symplicity-3 study, все-таки просматривался более выраженный терапевтический эффект при

большем их количестве [101]. В нашем случае производилось от 5 до 8 аблаций с каждой стороны, среднее их количество составило $13,4 \pm 1,8$. Есть данные о том, что абляция в дистальной части почечных артерий дает лучшие результаты [127, 153], однако, изучение технических аспектов не входило в задачи данного исследования.

Было обследовано 77 пациентов с резистентной АГ, в среднем принимавших более четырех антигипертензивных препаратов, средний уровень среднесуточного АД на момент включения в исследование составил 157 [147; 168] / 92 [79; 99] мм рт. ст. У большинства диагностирована гипертоническая болезнь III стадии, примерно у половины - нарушения углеводного обмена.

Для диагностики и контроля эффективности терапии использовался метод суточного мониторирования АД, как наиболее достоверно отражающий тяжесть состояния пациента. Доказано, что именно СМАД имеет наибольшее прогностическое значение для пациентов с резистентной АГ, так как с помощью этого метода выявляются эффект белого халата, изменения суточного индекса (отсутствие ночного снижения АД) и другие состояния, влияющие на уровень сердечно-сосудистого риска и тактику антигипертензивной терапии [47].

В динамике после ренальной денервации наблюдалось снижение среднего систолического, диастолического и пульсового АД по группе на всех сроках наблюдения по сравнению с исходными, что совпадает с данными других авторов [65, 106, 108].

Менее изученными по-прежнему остаются отдаленные результаты. В нашем исследовании наблюдалось прогрессирующее снижение среднесуточного АД в течение всего периода наблюдения; через два года после вмешательства зарегистрировано значимое снижение САД и ДАД по сравнению с исходными на 22/16 мм рт. ст. соответственно. Существенной является также тенденция к снижению этих показателей через два года по сравнению с годичной точкой наблюдения, то есть имеет место прогрессирование антигипертензивного эффекта.

Снижение уровня пульсового артериального давления под влиянием ренальной денервации также является немаловажным аспектом лечения. В последнее время этому показателю уделяется большое внимание, так как повышение ПАД, как и изолированная систолическая АГ, является независимым предиктором повышенного сердечно-сосудистого риска [51]. Положительная динамика со стороны уровня пульсового АД также отмечается на всех сроках наблюдения пациентов после денервации, причем снижение ПАД за период второго года оказалось статистически значимым. Пульсовое АД отражает взаимодействие ударного объема сердца и эластических свойств артериального русла. Развитие фиброза, проявляющееся повышением жесткости артерий, может быть одной из причин формирования резистентности АГ к проводимому лечению [168]. Насосная функция сердца у обследуемых пациентов была сохранена во всех случаях, поэтому повышение ПАД является в основном следствием возрастающей жесткости и уменьшения податливости стенок артерий. Прогрессирующее снижение ПАД под влиянием симпатической денервации почек является еще одним аргументом, свидетельствующим в пользу данной методики.

Что касается безопасности метода, ни одним из авторов не было описано каких-либо отдаленных осложнений вмешательства [106, 108]. Хотя в нашем исследовании мы все-таки наблюдали тенденции к возрастанию уровней креатинина и цистатина С, а также суточной экскреции белка у больных в динамике после денервации, при расчете скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD обнаруживалась, наоборот, положительная динамика в виде ее увеличения. С учетом того, что уровни цистатина и креатинина находились в диапазоне референсных значений, данных за повреждение почек нет. Кроме того, у всех пациентов мы оценивали функцию почек с помощью динамической нефросцинтиграфии, и также наблюдали отсутствие отрицательной динамики. Фильтрационная функция почек по данным этого исследования увеличивалась, причем наиболее существенно через два года наблюдения. Увеличение протеинурии у больных в динамике после РЧА было статистически не значимым. Здесь необходимо учитывать, что нормализации АД достигли далеко не все

пациенты; при этом в течение длительного времени продолжались процессы прогрессирующего развития гипертензивной нефропатии как закономерное течение заболевания. Кроме того, почти половина включенных в исследование больных страдали сахарным диабетом 2-го типа, у которых развитию протеинурии способствовало кроме того появление либо усугубление диабетической нефропатии. У таких пациентов благоприятным можно считать уже отсутствие существенной отрицательной динамики в течение продолжительного периода времени.

Итак, симпатическая денервация почек является эффективным и безопасным методом лечения резистентной к фармакотерапии артериальной гипертензии с сохранением эффектов в отдаленные сроки наблюдения. Тем не менее, у части пациентов положительного результата от вмешательства не наблюдалось как в нашем исследовании, так и по данным литературы [65], варьирует только процент таких больных. В данной работе показано увеличение количества пациентов со снижением АД после денервации почек с течением времени. Так через 6 месяцев доля респондеров составила 64%, через 1 год – 68%, а через 2 года уже 70% обследованных больных. Интересным является тот факт, что у некоторых пациентов значимый антигипертензивный эффект возник впервые только через два года после оперативного лечения.

До настоящего времени «поздними» респондерами называли пациентов, у которых снижение артериального давления впервые оказывалось значимым через 6 месяцев после вмешательства, а до этого времени (через 1 и 3 месяца) сохранялось на исходном уровне. Соответственно тех, у кого даже через полгода АД не снижалось, считали нереспондерами ренальной денервации. Таким больным Kaiser L. с коллегами проводили повторное вмешательство, эффективное в 63% случаев [99]. На сегодняшний день имеются данные об отсроченном развитии значимого антигипертензивного эффекта без повторной интервенции. В частности, как наблюдали Krum H. и соавторы, через 6 месяцев доля респондеров составила 81%, а через год уже 85%; через два года антигипертензивный эффект наблюдался у 83% пациентов, а через три года – у

93% [108]. Таким образом, целесообразность проведения повторного вмешательства ставится под большой вопрос.

С чем связан больший процент респондеров в исследовании зарубежных коллег по сравнению с нашим? Вероятнее всего, с наиболее известным предиктором эффективности РЧА – с исходным уровнем систолического артериального давления. Многократно показан более выраженный антигипертензивный эффект инвазивного лечения у больных с исходно более тяжелой АГ [72, 99]. В Symplicity HTN-1 study среднее исходное АД составило 175/98 мм рт. ст., тогда как в нашем исследовании только 157/92 мм рт. ст.

Далее в нашей работе проводилось сравнение групп респондеров и нереспондеров, точкой разделения послужила эффективность лечения через 6 месяцев. Выявлено, что у нереспондеров исходный уровень САД был значимо ниже и составил всего 150 [143,5; 159] мм рт. ст. по сравнению с 159 [153; 172] мм рт. ст. у респондеров. Наблюдая пациентов в течение двух лет, мы также выделили категорию «тотальных» нереспондеров, у которых АД не снижалось ни на одном из сроков обследования, в том числе и в отдаленный период. У этих восьми больных исходный уровень САД был еще ниже и составил всего 142,5 [140; 146] мм рт. ст. Таким образом, можно сделать вывод о том, что не всем пациентам, отвечающим современным критериям резистентной АГ, целесообразно выполнять ренальную денервацию. Вероятно, порог исходного САД в 160 мм рт. ст. является обоснованным для отбора больных на инвазивное лечение.

Для выявления возможных предикторов эффективности симпатической денервации почек было проведено сравнение групп респондеров и нереспондеров по ряду исходных показателей. Оказалось, что среди респондеров преобладают женщины, среди нереспондеров – мужчины. Притом, что ранее большинство исследований не показали каких-либо гендерных различий в эффективности РЧА [72]. Persu A. с коллегами предположили, что причиной большей эффективности ренальной денервации у женщин является более высокая приверженности их к лечению [155]. Другая причина может состоять в том, что ранее в исследования

включали преимущественно мужчин [65, 100], в группе же обследуемых нами пациентов преобладали женщины. Женский пол вообще расценивается как предиктор резистентности АГ к лечению [44, 52, 87]. Кроме того, при измерении мышечной активности симпатических нервов были выявлены некоторые гендерные особенности. В частности, у молодых женщин, в отличие от молодых мужчин, не обнаруживалось связи уровня симпатической активности с уровнями АД и общего периферического сосудистого сопротивления [90, 98]. С возрастом симпатическая активность увеличивается [191, 200]. Причем взаимосвязь симпатической активности с уровнем АД с возрастом у женщин повышается даже в большей степени, чем у мужчин [138]. Возможно, к этому приводит изменение эндотелиальной функции, возникающие в постменопаузальном периоде [80]. Вдобавок, с годами у женщин снижается β_2 -индуцированная вазодилатация, которая в молодом возрасте ослабляет у них взаимосвязь СНС с уровнем АД [98]. Большинство женщин, включенных в наше исследование, находились именно в периоде постменопаузы. Вероятно, более устойчивая взаимосвязь симпатической активности с АГ у этой категории больных позволила нам наблюдать чуть более выраженный антигипертензивный эффект, в особенности в ближайшие сроки (1 и 6 месяцев) после вмешательства.

При сравнении групп респондеров и нереспондеров по возрасту, отличий, как и у других авторов [101], не обнаружено. Однако, выявлено, что подгруппа так называемых «тотальных» нереспондеров была значимо моложе остальных пациентов. Возможно, молодые лица с меньшим уровнем симпатикотонии являются менее удачными кандидатами для радиочастотной денервации почек.

При этом обнаружено, что индекс массы тела выше в группе с эффективным снижением АД, что совпадает с данными небольших исследований [156, 192]. Доказано, что ожирение является одним из предикторов резистентности АГ к проводимому лечению [44, 52, 87]. У больных, страдающих ожирением, еще более выражена гиперсимпатикотония, которая в нормальных условиях должна приводить к повышению энергетических затрат и снижению массы тела [22]. Кроме того, жировая ткань сама по себе способна активировать

ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, провоцируя гиперволемию [167]. Поэтому уменьшение симпатического влияния на почки у этих больных приводит к более выраженному снижению артериального давления, чем у пациентов с нормальной массой тела.

Rohla M. и соавторы в своем исследовании констатировали увеличение САД на 0,7 мм рт. ст. на каждую единицу индекса массы тела и расценивали повышение ИМТ как предиктор неэффективности лечения [165]. В этой ситуации можно сказать, что, действительно, усугубление ожирения у отдельных больных в течение периода наблюдения могло уменьшить антигипертензивный эффект от лечения. Тем не менее, у пациентов с изначально большей массой тела можно ожидать более выраженный ответ на катетерное лечение АГ.

Следующая особенность группы респондеров также совпадала с данными литературы: пациенты, исходно принимавшие спиронолактон, лучше отвечали на инвазивное лечение [101]. Далее же количество больных, получавших этот препарат, в группах респондеров и нереспондеров не отличалось, следовательно, всем больным (при отсутствии противопоказаний) до вмешательства целесообразно рекомендовать прием спиронолактона. Назначение антагонистов кальция, в отличие от некоторых авторов, в нашем случае, наоборот, не влияло на исход вмешательства. На сегодняшний день многократно показано, что назначение спиронолактона (либо другого антагониста минералокортикоидных рецепторов) пациентам с резистентной АГ значительно повышает эффективность терапии [166].

Oliveras A. и соавторами было проведено рандомизированное контролируемое исследование для сравнения эффективности РЧА почечных артерий у пациентов, не получавших спиронолактон, и добавления спиронолактона четвертым препаратом без инвазивных вмешательств. В исследовании участвовало 24 пациента; выявлено более эффективное снижение АД в группе, получавшей антагонисты альдостерона, по сравнению с ренальной денервацией [141]. Учитывая полученные данные, а также высокие степени АГ у данной категории пациентов, целесообразным представляется предварительное

назначение спиронолактона всем больным с резистентной АГ, а в случае сохранения гипертензии – проведение эндоваскулярного лечения.

Наличие у пациентов резистентной к лечению АГ неотъемлемо ведет к поражению органов-мишеней, в том числе возникновению гипертрофии левого желудочка. Среди больных, включенных в исследование, ГЛЖ диагностирована у 87%. Вместе со снижением артериального давления закономерно ожидался регресс гипертрофии левого желудочка. По данным предыдущих исследователей, включая небольшой мета-анализ, у пациентов после РЧА почечных артерий наблюдалось значимое снижение массы миокарда и объема левого предсердия (ассоциированного с наджелудочковыми аритмиями, в том числе фибрилляцией предсердий) [120]. В настоящем исследовании наблюдалось статистически не значимое снижение массы миокарда левого желудочка, сохраняющееся на всех сроках наблюдения. Учитывая изменяющуюся с течением времени массу тела, более адекватной оценкой степени ГЛЖ является вычисление индекса массы миокарда ЛЖ. Наблюдалось значимое снижение этого показателя через 6 и 12 месяцев по сравнению с исходным и сохранение этой тенденции к двум годам после операции. Учитывая длительный срок наблюдения, отсутствие прогрессирования ГЛЖ у пациентов с резистентной АГ является уже существенным положительным прогностическим фактором. У больных с исходным наличием гипертрофии ЛЖ уменьшение массы миокарда и толщины межжелудочковой перегородки было статистически значимым и наиболее выраженным через один год после вмешательства. Как было показано Lu D. с коллегами [120], так и в нашем случае, более выраженная динамика показателей ИММ и ММ наблюдалась в группе респондеров. Существенным является то, что в этой группе наблюдалось прогрессирующее снижение этих показателей до двухлетнего срока наблюдения. В группе нереспондеров через 2 года показатели ММ и ИММ не изменились, что является также прогностически благоприятным, учитывая тяжелое течение АГ у этих пациентов, и свидетельствует о дополнительных органопротективных свойствах ренальной денервации.

Со стороны размеров левого предсердия в нашем исследовании, наоборот, наблюдалась отрицательная динамика в виде его увеличения. Причины таких различий в полученных результатах пока остаются неясными. Следует отметить, что более выраженное увеличение ЛП наблюдалось именно в группе нереспондеров, при этом вновь возникшее наджелудочковое нарушение ритма за период двухлетнего наблюдения выявлено только у одного пациента, включенного в исследование, имеющего хроническую обструктивную болезнь легких в составе сопутствующей патологии.

Далее проводилась оценка биохимических показателей, задействованных в физиологических и патофизиологических механизмах регуляции артериального давления. Согласно современным представлениям, длительное поддержание высокого АД и развитие гипертензии происходит при перенастройке работы почек под влиянием симпатической гиперактивации. В частности, при стимуляции β -рецепторов клубочков происходит секреция ренина и активация РААС, ведущая к задержке натрия и воды и повышению артериального давления. Ожидалось, что уменьшение симпатического влияния на почки посредством радиочастотного воздействия на почечные артерии повлечет за собой изменение концентраций компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также экскреции натрия с мочой.

Хотя в работе Kompanowska-Jeziarska E. и соавторов было показано отсутствие влияния симпатического тонуса на краткосрочные изменения уровня ренина в ответ на нагрузку натрием у крыс [104], по большей части доклинические испытания подтверждали данные предположения. Li X. и соавторы наблюдали уменьшение индуцированной ангиотензином II гипертензии под влиянием симпатической денервации почек у крыс. У животных наблюдалось также снижение выработки альдостерона и угнетение процессов сосудистого воспаления и фиброза [113]. Jiang F. с коллегами выявили снижение концентрации ангиотензина II после симпатической денервации почек у собак с гипертензией [95]. Zhao Q. и соавторы наблюдали снижение концентраций ангиотензина и альдостерона после ренальной денервации у собак с

индуцированной сердечной недостаточностью. При этом у здоровых животных под действием процедуры уровни нейrogормонов не менялись, что позволило исследователям сделать вывод о том, что РЧА оказывает влияние на РААС только при патологически измененной ее активности, не меняя нормальную физиологию этой системы [210]. Lu J. с коллегами провели ренальную денервацию восьми собакам и выявили значимые снижения концентраций ренина и альдостерона у животных через 3 месяца наблюдения [121].

Тем не менее, большинством исследователей изменений уровня ренина после денервации у людей не наблюдалось [34, 69, 70]. Только Wang L. с коллегами у 10 пациентов через 2 недели после РЧА, помимо уровней ангиотензина II и альдостерона, констатировали значимое снижение уровня активного ренина плазмы [201]. Что касается натрийуреза, согласно данным литературы, после ренальной денервации большинство авторов наблюдают его увеличение вне зависимости от приема диуретиков [157]. Динамика данных показателей в отдаленные сроки после катетерного лечения остается практически неосвещенной.

В проведенном исследовании уровень активного ренина оставался в пределах допустимых значений на всем протяжении наблюдения. Через полгода в группе респондеров имела тенденция к его нарастанию, которое, вероятнее всего, обусловлено компенсаторными механизмами в ответ на снижение АД. Это подтверждается и отсутствием какой-либо динамики данного показателя через 6 месяцев в группе нереспондеров. При этом через год выявлено снижение уровня ренина у всех больных с сохранением более низких уровней, чем в исходе, и в более отдаленные сроки, без, однако, статистической значимости. Корреляции уровня ренина с уровнем АД не выявлено.

Со стороны уровня альдостерона как в общей группе пациентов, так и в каждой из групп в отдельности, наблюдалась сходная динамика в виде постепенного снижения концентрации этого гормона, независимо от приема антагонистов минералокортикоидных рецепторов, что совпадает с данными некоторых авторов [201]. Более выраженным оказалось это снижение в группе

респондеров, со статистической значимостью через один и два года после вмешательства.

Тем не менее, группы респондеров и нереспондеров по уровню ренина и альдостерона существенно не отличались, что может являться причиной отсроченного появления значимого антигипертензивного эффекта у части больных, но говорит об отсутствии какой-либо предикторной значимости данных показателей в отношении эффективности симпатической денервации почек.

Более отчетливое снижение уровня альдостерона по сравнению с уровнем активного ренина в отдаленные сроки после ренальной денервации может свидетельствовать о том, что антигипертензивная эффективность инвазивного лечения на этом этапе реализуется в большей степени за счет альдостерон-опосредованного эффекта ангиотензина II, нежели прямого его действия.

Доказано, что наличие резистентной АГ непосредственно связано с увеличением объема внутрисосудистой жидкости [185]. Поэтому наибольшее значение в лечении этого состояния имеет уменьшение задержки натрия и воды, ведущее к постепенному, но длительному снижению АД. О долгосрочности эффекта ренальной денервации свидетельствуют как сохранение антигипертензивного действия, так и прогрессирующее снижение уровня альдостерона и увеличение натрийуреза.

По данным литературы, как у животных, так и в клинических испытаниях наблюдалось увеличение натрийуреза через 6 месяцев после денервации почек [75, 104]. В настоящем исследовании на этом сроке отмечалось статистически не значимое повышение данного показателя на 7%. Однако, через два года наблюдалось значительное усиление натрийуреза практически на 70% по сравнению с исходным, причем аналогичная динамика наблюдалась как у респондеров, так и в группе нереспондеров ренальной денервации.

Мозговой натрийуретический пептид рассматривается как один из регуляторов активности РААС, являясь как бы связующим звеном между почками и сердцем. Установлено, что BNP, как и ANP (предсердный натрийуретический пептид) вызывают вазорелаксацию, натрийурез и диурез; более того, снижают

активность ренина плазмы [55, 96]. Тем не менее, показано, что изолированное снижение концентрации BNP не приводит к гипертензии [92], из чего следует, что натрийуретический пептид не играет важной роли в физиологической регуляции АД, тогда как патологические состояния, такие как сердечная недостаточность, приводят к его повышению. Вместе с тем Ни W. с коллегами было показано повышение концентрации BNP плазмы у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом и ее нормализация после оперативного лечения, что, по всей видимости, свидетельствует о вовлечении этого пептида в процессы регуляции АД при гиперволемии в условиях повышенных концентраций альдостерона [92]. При блокаде СНС почек антигипертензивный эффект развивается в том числе за счет снижения объема циркулирующей жидкости. При этом по механизму отрицательной обратной связи ожидалось снижение уровня BNP, однако, динамика данного показателя оказалась более сложной в связи с гетерогенностью механизмов развития АГ. У обследованных нами пациентов не выявлено как исходных повышений концентрации BNP, так и существенной динамики этого показателя после ренальной денервации, а также корреляций уровня мозгового натрийуретического пептида с уровнями ренина и альдостерона. Вероятно, дисбаланс функционирования РААС при резистентной АГ без сердечной недостаточности выражен недостаточно для включения «буферных» механизмов регуляции за счет повышения BNP. Интересным является факт статистически значимо более низкого исходного уровня натрийуретического пептида в подгруппе «тотальных» нереспондеров ренальной денервации по сравнению с остальными больными. Возможно, у данной категории пациентов функционирование РААС оставалось на уровне нормального физиологического состояния, а гипертензия развивалась по иным причинам; также вероятна несостоятельность данной системы и отсутствие ответа BNP на повышение АД.

Уменьшение симпатической активности сопряжено со снижением уровней катехоламинов, что наблюдалось после ренальной денервации в доклинических испытаниях [70] и при определении норадреналина плазмы у людей [63].

Tiroch K. и соавторы предложили оценивать эффективность вмешательства в зависимости от степени снижения интраоперационного веноартериального градиента норэпинефрина, которая коррелировала со степенью снижения АД [189]. Уровень катехоламинов крови при АГ повышен далеко не у всех. Имеет значение возраст, стадия ГБ, возникновение гипертонических кризов, время суток и др. Кроме того, концентрация их может повышаться в отдельных органах в зависимости от патогенеза заболевания. У пациентов с АГ, особенно на ранних этапах ее развития, показано повышение спилловера норадреналина в сердце и почках [17, 206].

В нашем исследовании для оценки этого показателя проводилось определение уровня катехоламинов в суточной моче, как наиболее достоверное из доступных методов. Как и ожидалось, на всех сроках наблюдения определялись уровни концентраций катехоламинов в пределах референсных значений. В общей группе пациентов динамика оказалась разнонаправленной без выраженных тенденций. Метанефрины суточной мочи в группе респондеров имели тенденцию к снижению, которая к двухлетнему сроку наблюдения достигла 80%, у нереспондеров данный показатель, наоборот, в отдаленные сроки увеличился на 13%. Со стороны норметанефринов в обеих группах наблюдалась тенденция к повышению через 6 и 12 месяцев после вмешательства, которая, вероятно, имеет компенсаторный характер в ответ на снижение АД. В отдаленные сроки в общей группе и у респондеров норметанефрины суточной мочи несколько снижаются, у нереспондеров тенденция к возрастанию сохраняется.

Исходный уровень норметанефринов в группе «тотальных» нереспондеров был значимо ниже, чем у остальных, а исходный уровень общих метанефринов у этих пациентов был ниже с уровнем статистической достоверности, близким к значимому.

Следующий параметр, который оценивался у пациентов – это наличие эндотелиальной дисфункции и ее изменения под влиянием оперативного лечения. В частности, были определены концентрации оксида азота, ингибитора NO-

синтазы – ассиметричного диметиларгинина, маркеры сосудистого фиброза – матриксные металлопротеиназы и их ингибитор.

Уровни оксида азота и АДМА определялись у пациентов лишь исходно и через 6 месяцев после лечения; при этом достоверной динамики выявить не удалось. В литературе есть данные, свидетельствующие об изменениях уровня АДМА под влиянием симпатического тонуса. Seravalle G. и Grassi G. с коллегами независимо друг от друга подтвердили в своих исследованиях корреляцию уровня АДМА с уровнем мышечной активности симпатических нервов и даже уровнями САД и ДАД, которые снижались после проведения ренальной денервации [84, 176]. Повышение уровня NO после денервации также отмечено некоторыми авторами. Eikelis N. С коллегами наблюдали повышение уровня этого биомаркера через 3 месяца после вмешательства, причем преимущественно у респондеров [62]. В нашем исследовании у этой группы можно отметить лишь тенденцию к повышению уровней нитрита и нитрата через 6 месяцев после РЧА, у нереспондеров изменений также обнаружено не было.

Прогрессированию эндотелиальной дисфункции способствует выделение большого количества биологически активных веществ, 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 [142].

Большой интерес в последнее время вызывает роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе этих процессов. В литературе описаны неоднозначные результаты у пациентов с гипертонической болезнью: в большинстве исследований документировано возрастание концентраций ММП-2, 9 и ТИМП-1 в сыворотке крови у этих больных [142] и снижение их после лечения [209]. Однако, имеются также единичные сообщения с противоположными данными [211]. Показаны повышенные уровни ММП-9 у пациентов с ожирением и гипертрофией левого желудочка по сравнению с группой с нормальным весом и без ГЛЖ, что свидетельствует о взаимосвязи

ММП-9 с процессом ремоделирования ЛЖ у пациентов с АГ на фоне ожирения [163]. Что касается влияния ренальной денервации, данные литературы скудны и неоднозначны. С одной стороны, Zheng X.X. с коллегами констатировали повышение уровня ТИМП-1 и снижение ММП-2 и 9 у мышей, перенесших острый инфаркт миокарда, после РЧА, при этом наблюдая более быстрое восстановление функции ЛЖ у этих животных по сравнению с группой без денервированных почек [211]. С другой стороны, Dörr O. и соавторы наблюдали повышение уровней матриксных металлопротеиназ вместе со снижением АД у пациентов после ренальной денервации [59]. Надо сказать, что в нашем исследовании также наблюдалась разнонаправленная динамика уровней этих ферментов: так ММП-9 значимо снижалась через 6 месяцев после вмешательства, а далее ее уровень вновь нарастал; снижение ММП-2 являлось значимым только через 1 год после инвазивного лечения, а существенной динамики ТИМП-1 вообще не было, хотя в целом имелась тенденция к его снижению. Тем не менее, значимые изменения уровней этих маркеров касались только группы респондеров, а уровень ТИМП-1 у нереспондеров был исходно выше на 10%.

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.

Роль воспалительного компонента в патогенезе артериальной гипертензии не вызывает сомнений и широко изучается. Показан более высокий уровень воспалительных маркеров у лиц с АГ, по сравнению со здоровыми лицами [198]. В исследованиях разных авторов обнаружено, что 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 [94], так как сопряжен с более выраженным поражением органов-мишеней [102]. При этом Jekell A. и коллегами у 114 больных с АГ и ГЛЖ не было выявлено снижения

уровней провоспалительных цитокинов и высокочувствительного СРБ на фоне медикаментозной антигипертензивной терапии [94]. В исследовании же Dörr O. и соавторов через 6 месяцев после ренальной денервации, наоборот, наблюдалось снижение уровня высокочувствительного СРБ [59]. В нашей работе впервые показано, что степень снижения уровня высокочувствительного С-реактивного белка увеличивается на протяжении двухлетнего периода наблюдения. Эти изменения наблюдаются в общей группе пациентов, но в большей степени выражены в группе респондеров. У нереспондеров тенденция к снижению этого показателя также сохраняется, но не имеет статистической значимости. В любом случае, уменьшение воспалительной активности после проведения ренальной денервации у больных с резистентной АГ свидетельствует об органопротективных свойствах процедуры и возможности снижения общего сердечно-сосудистого риска у таких пациентов с помощью инвазивного лечения [109].

В группе обследованных больных преобладали пациенты с повышенной массой тела. У лиц с ожирением еще до появления АГ показано повышение симпатического тонуса, определяемое по уровню катехоламинов в крови и моче, а также уровню мышечной активности симпатических нервов [89]. Механизм стойкого повышения АД при ожирении обусловлен активацией РААС с последующей задержкой жидкости, а также, в некоторой степени, нарушением функции эндотелия [178].

В нашем исследовании производилось определение трех основных гормонов жировой ткани: лептина, адипонектина, резистина.

В норме лептин регулирует потребление пищи в зависимости от имеющихся запасов и энергетических затрат. Анорексигенное действие лептина реализуется посредством активации ядер гипоталамуса [179, 194]. Кроме того, лептин обладает рядом эффектов, теоретически способствующих снижению АД: образование оксида азота, повышение чувствительности к инсулину [173, 178, 194]. При этом была показана связь лептина с уровнем активности СНС и АГ: введение лептина грызунам с нормальной массой тела приводило к повышению

АД и ЧСС посредством адренергической активации, у трансгенных мышей с повышенной выработкой лептина развивалась гипертензия [122]. Кроме того, есть и некоторые другие, опосредованные механизмы влияния лептина на симпатический тонус почек.

При ожирении констатируется повышенный уровень активности СНС, которая, в свою очередь, может являться причиной гиперлептинемии и развития лептинорезистентности, когда лептин-чувствительные рецепторы гипоталамуса перестают активироваться в ответ на возрастающие концентрации экзогенного лептина [179].

Адипонектин является противовоспалительным, антиатерогенным и повышающим чувствительность к инсулину адипоцитокином. Его концентрация находится в обратной зависимости от степени ожирения [178]. Резистин, наоборот, снижает инсулиночувствительность, а ряд авторов рассматривает его как маркер атеросклероза [162].

В литературе очень мало данных об изменениях уровней адипоцитокинов после симпатической денервации почек. Schlaich M. с коллегами не наблюдали изменений концентраций лептина и резистина через 3 месяца после ренальной денервации, тогда как уровень адипонектина повышался [173]. Информация о более длительных наблюдениях отсутствует.

В нашем исследовании выявлено прогрессирующее повышение концентраций лептина после РЧА у пациентов вне зависимости 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.

Существенных изменений уровней адипонектина и резистина как в ближайшие, так и в отдаленные сроки после денервации нами выявлено не было.

Таким образом, результаты настоящего исследования продемонстрировали отдаленные эффекты ренальной денервации в виде снижения АД, изменения концентраций компонентов РААС и нейrogормонов, а также других биохимических показателей, вовлеченных в патогенез повреждения органов-

мишеней при артериальной гипертензии. Выявлены различия в группах с эффективным снижением АД и сохранением гипертензии после инвазивного лечения.

Длительное, до двух лет, сохранение антигипертензивного эффекта, а у некоторых пациентов отсроченное появление значимого снижения АД, свидетельствует о постепенном восстановлении адекватной функции почек после ренальной денервации с уменьшением задержки жидкости и повышением натрийуреза. При этом данных о нежелательных эффектах от вмешательства в отдаленные сроки не получено.

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 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 полтора - два года после оперативного лечения.

2. Назначение спиронолактона в период, предшествующий проведению симпатической денервации почек, значительно повышает эффективность эндоваскулярного лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВ – артериовенозный
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АДГ – антидиуретический гормон
АДМА – асимметричный диметиларгинин
АПФ – ангиотензин превращающий фермент
ВИ – временной индекс
ВИР – время изоволюмического расслабления
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГБ – гипертоническая болезнь
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ДАД – диастолическое артериальное давление
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИММ – индекс массы миокарда
ИМТ – индекс массы тела
ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия
ЛЖ – левый желудочек
ЛС – лекарственные средства
МЖП – межжелудочковая перегородка
ММ – масса миокарда
ММП – матриксная металлопротеиназа
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление
ОТ – объем талии
ОЦК – объем циркулирующей крови
ПАД – пульсовое артериальное давление

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РАС – ренин-ангиотензиновая система

РЧА – радиочастотная абляция

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СЖК – свободные жирные кислоты

СИ – суточный индекс

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СНС – симпатическая нервная система

СОАС – синдром обструктивного апноэ сна

СРБ – С-реактивный белок

ТИМП – тканевой ингибитор металлопротеиназы

ФВ – фракция выброса

ХБП – хроническая болезнь почек

ЦНС – центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

Эхо-КГ – эхокардиография

ANP – atrium natriuretic peptide (предсердный натрийуретический пептид)

BNP – brain natriuretic peptide (мозговой натрийуретический пептид)

NO – nitric oxide (оксид азота)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алипов Н.Н. Основы медицинской физиологии / Н.Н. Алипов. – М.: 2008. – С. 315.
2. Бабак С.Л. Обструктивное апноэ сна как доминирующий фактор риска кардиоваскулярной патологии у пациентов терапевтического профиля / С.Л. Бабак, М.В. Горбунова, И.В. Шашенков [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2015. – Т. 23, № 4. – С. 198–201.
3. Боднара П.Н. Эндокринология / П.Н. Боднара ; под ред. проф. Винница // Нова книга. – 2007. – С. 344.
4. Гулевский А.К. ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ / А.К. Гулевский, Е.С. Абакумова, И.И. Щенявский // Biotechnologia Acta. – 2012. – Т. 5, № 3. – С. 018–032.
5. Демографический ежегодник России. Статистический сборник // Росстат. – М.: Росстат, 2015. – 118 с.
6. Драпкина О.М. НЕКОТОРЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ / О.М. Драпкина, Ю.О. Шифрина, В.Т. Ивашкин // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 5. – С. 436–440.
7. Жлоба А.А. Ассиметричный диметиларгинин в качестве медиатора и маркера развития эндотелиальной дисфункции / А.А. Жлоба // АГ. – 2007. – № 2. – С. 119–127.
8. Кобалава Ж.Д. Проблемы взаимодействия врача и пациента и контроль артериальной гипертензии в России. Основные результаты Российской научно-практической программы АРГУС-2 / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, Е.Г. Старостина [и др.] от имени исследователей АРГУС-2 // Кардиология. – 2007. – № 47(3). – С. 38–47.
9. Кобалава Ж.Д. Резистентная артериальная гипертензия: новое и неизменно значимое / Ж.Д. Кобалава, Е.К. Шаварова // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2013. – Т. 12, № 2(70).

10. Козловская И.Л. Лечение резистентной артериальной гипертензии: новые перспективы / И.Л. Козловская, О.С. Булкина, Ю.А. Карпов // Российский медицинский журнал. – 2012. – № 25.
11. Комитет экспертов РМОАГ/ВНОК. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5–26.
12. Коротин А.С. ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ ПОД МАСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОЙ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: РЕДКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ИЛИ РЕДКИЙ ДИАГНОЗ? / А.С. Коротин, О.М. Посненкова, А.Р. Киселев [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2015. – Т. 23, № 15. – С. 908–912.
13. Кукушкин С.К. Суточное мониторирование артериального давления / С.К. Кукушкин, В.М. Шамарин, Е.М. Маношкина [и др.] // Лечащий врач. – 1999. – № 9. – С. 31–35.
14. Максудова А.Н. ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ / А.Н. Максудова, Л.Т. Бареева, Р.Ф. Сахибуллина // Практическая медицина. – 2012. – № 8-1(64). – С. 103–104.
15. Оганов Р.Г. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 5–10.
16. Оганов Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. / Р.Г. Оганов, Т.Н. Тимофеева, И.Е. Колтунов [и др.] // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10(1). – С. 8–12.
17. Огороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов / А.Н. Огороков // Медицинская литература. – 2004. – Т. 7. – С. 398.
18. Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества атеросклероза (ЕОА) по лечению дислипидемий. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Т.8, № 1s. – 58 с.

19. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ. ESH/ESC. – 2013.

20. Родионов Р.Н. Асимметричный диметиларгинин и его роль в этиологии и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / Р.Н. Родионов, И.О.Блохин, М.М. Галагудза [и др.] // АГ. – 2008. – № 4. – С. 306–314.

21. Ройтберг Г.Е. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – С. 254.

22. Симоненко В.Б. РОЛЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В ПАТОГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ / В.Б. Симоненко, В.Н. Горюцкий, П.А. Дулин // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92, № 9.

23. Соболева Г.М. Семейство матриксных металлопротеиназ: общая характеристика и физиологическая роль / Г.М. Соболева, Г.Т. Сухих // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 1. – С. 5–8.

24. Труфанов К.В. Прогностическое значение матриксной металлопротеиназы-9 для развития ремоделирования левого желудочка в госпитальном периоде острого инфаркта миокарда / К.В. Труфанов, Д.Р. Ракита, В.М. Вулех [и др.] // Рос. медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2012. – № 4. – С. 87–91.

25. Чазова И.Е. Артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ во время сна / И.Е. Чазова, А.Ю. Литвин ; под ред. Е.И. Чазовой // Руководство по артериальной гипертензии. – М., 2005. – С. 182–200.

26. Чазова И.Е. Распространенность артериальной гипертензии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе Сибирского федерального округа / И.Е. Чазова, И.А. Трубачева, Ю.В. Жернакова [и др.] // Системные гипертензии. – 2013. – № 10(4). – С. 30–37.

27. Чазова И.Е. Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертензия в Российской Федерации: эпидемиологическая характеристика и подходы к лечению (Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии РЕГАТА «Резистентная Гипертензия Артериальная») /

И.Е. Чазова, В.В. Фомин, М.А. Разуваева [и др.] // Кардиологический вестник (архив 2006–2013 гг.). – 2011. – № 1.

28. Шальнова С.А. Артериальная гипертензия и приверженность терапии / С.А. Шальнова, С. Кукушкин, Е. Маношкина [и др.] // Врач. – 2009. – № 12. – С. 39–42.

29. Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертензии в России / С.А. Шальнова // Артериальная гипертензия. – 2008. – № 2(2).

30. Abdala A.P. Hypertension is critically dependent on the carotid body input in the spontaneously hypertensive rat / A.P. Abdala, F.D. McBryde, N.J. Marina [et al.] // Physiol. – 2012. – Vol. 590. – P. 4269–4277.

31. Abramczyk P. Kidney denervation combined with elimination of adrenal-renal portal circulation prevents the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats / P. Abramczyk, A. Zwolińska, P. Oficjalski [et al.] // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 1999. – Vol. 26. – P. 32–34.

32. Acelajado M.C. Aldosteronism and resistant hypertension / M.C. Acelajado, D.A. Calhoun // Int. J. Hypertens. – 2011. – Vol. 20. – P. 837817.

33. van Baak M.A. The peripheral sympathetic nervous system in human obesity / M.A. van Baak // Obes. Rev. – 2001. – Vol. 2(1). – P. 3–14.

34. Ahmed H. Renal sympathetic denervation using an irrigated radiofrequency ablation catheter for the management of drug-resistant hypertension / H. Ahmed, P. Neuzil, J. Skoda // JACC Cardiovasc. Interv. – 2012. – Vol. 5(7). – P. 758–765.

35. Bakker W. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity / W. Bakker, E.C. Eringa, P. Sipkema [et al.] // Cell Tissue Res. – 2009. – Vol. 335(1). – P. 165–189.

36. Bisognano J.D. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled pivotal trial / J.D. Bisognano, G. Bakris, M.K. Nadim [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 58(7). – P. 765–773.

37. de Boer R.A. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure / R.A. de Boer, L. Yu, D.J. van Veldhuisen // *Curr. Heart Fail. Rep.* – 2010. – Vol. 7(1). – P. 1–8.

38. Boudville N. Increased sodium intake correlates with greater use of antihypertensive agents by subjects with chronic kidney disease / N. Boudville, S. Ward, M. Benaroya [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 18. – P. 1300–1305.

39. Brandt M.C. Effects of renal sympathetic denervation on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension / M.C. Brandt, S. Reda, F. Mahfoud [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60(19). – P. 1956–1965.

40. Brown M.A. Is resistant hypertension really resistant? / M.A. Brown, M.L. Buddle, A. Martin // *Am. J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 14(12). – P. 1263–1269.

41. Butt M. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease / M. Butt, G. Dwivedi, O. Khair [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 139, N 1. – P. 7–16.

42. Calhoun D.A. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea / D.A. Calhoun, M.K. Nishizaka, M.A. Zaman [et al.] // *Chest.* – 2004. – Vol. 125. – P. 112–117.

43. Calhoun D.A. Refractory and Resistant Hypertension: Antihypertensive Treatment Failure versus Treatment Resistance / D.A. Calhoun // *Korean Circ J.* – 2016. – Vol. 46(5). – P. 593–600.

44. Calhoun D.A. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research / D.A. Calhoun, D. Jones, S. Textor [et al.] // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 51(6). – P. 1403–1419.

45. Campbell P. C-reactive protein and hypertension / P. Campbell, G.J. Blake ; eds. P.M. Ridker, N. Rifai // *C-reactive protein and cardiovascular disease.* – St. Laurent: MediEdition Inc., 2006. – P. 141–152.

46. Campese V.M. Abnormal relationship between sodium intake and sympathetic nervous system activity in salt-sensitive patients with essential

hypertension / V.M. Campese, M.S. Romoff, J. Levitan [et al.] // *Kidney Int.* – 1982. – Vol. 21. – P. 371–378.

47. Cardoso C.R. Prognostic Importance of Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Resistant Hypertension: Is It All that Matters? / C.R. Cardoso, G.F. Salles // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2016. – Vol. 18(12). – P. 85.

48. Causes of Death [Electronic resource]. – Geneva: World Health Organization, 2008. – URL: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/cod_2008_sources_methods.pdf.

49. Chair H. National high blood pressure education program working group report on hypertension in diabetes / H. Chair, J.R. Sowers // *Hypertension.* – 1994. – Vol. 23. – P. 145–158.

50. Cuspidi C. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension / C. Cuspidi, G. Macca, L. Sampieri [et al.] // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 19. – P. 2063–2070.

51. Dart A.M. Pulse pressure—a review of mechanisms and clinical relevance / A.M. Dart // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 975–984.

52. Daugherty S.L. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients / S.L. Daugherty, J.D. Powers, D.J. Magid [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125. – P. 1635–1642.

53. Daugherty S.L. The association between medication adherence and treatment intensification with blood pressure control in resistant hypertension / S.L. Daugherty, J.D. Powers, D.J. Magid [et al.] // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 60. – P. 303–309.

54. Dechend R. JS ISH-ESH-3 RESISTANT HYPERTENSION - A GROWING CHALLENGE // *J. Hypertens.* – 2016. – Sep. 34, Suppl. 1. – ISH 2016 Abstract Book:e193.

55. Demerath T. Natriuretic peptides buffer renin-dependent hypertension / T. Demerath, J. Staffel, A. Schreiber [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2014. – Vol. 306(12). – P. F1489–1498.

56. DiBona G.F. Differentiated sympathetic neural control of the kidney / G.F. DiBona, L.L. Sawin, S.Y. Jones // *Am. J. Physiol.* – 1996. – P. 271.
57. DiBona G.F. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation / G.F. DiBona, M. Esler // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2010. – Vol. 298(2). – P. R245–253.
58. Doroszko A. Resistant Hypertension / A. Doroszko, A. Janus, E. Szahidewicz-Krupska [et al.] // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2016. – Vol. 25(1). – P. 173–183.
59. Dörr O. Beneficial effects of renal sympathetic denervation on cardiovascular inflammation and remodeling in essential hypertension / O. Dörr, C. Liebetrau, H. Möllmann [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2015. – Vol. 104(2). – P. 175–184.
60. Douma S. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study / S. Douma, K. Petidis, M. Doumas [et al.] // *Lancet.* – 2008. – Vol. 371. – P. 1921–1926.
61. Egan B.M., Zhao Y, Axon RN et al. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the U. S. 1988–2008 / B.M. Egan, Y. Zhao, R.N. Axon [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124(9). – P. 1046–1058.
62. Eikelis N. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 is reduced in patients with resistant hypertension after renal denervation / N. Eikelis, D. Hering, P. Marusic [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2016. – Sep. 8. – doi: 10.1038/jhh.2016.64. [Epub ahead of print].
63. Esler M. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover / M. Esler, G. Jennings, P. Korner [et al.] // *Hypertension.* – 1988. – Vol. 11(1). – P. 3–20.
64. Esler M. Biochemical evidence of sympathetic hyperactivity in human hypertension / M. Esler, C. Ferrier, G. Lambert [et al.] // *Hypertension.* – 1991. – Vol. 17:III29–III35.
65. Esler M.D. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial.

Symplcity HTN-2 Investigators / M.D. Esler, H. Krum, P.A. Sobotka [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376(9756). – P. 1903–1909.

66. Esler M. The future of renal denervation / M. Esler, L. Guo // *Auton. Neurosci.* – 2016. – pii: S1566-0702(16)30125-4.

67. Esler M. The sympathetic system and hypertension / M. Esler // *Am. J. Hypertens.* – 2000. – Vol. 13(6 Pt 2). – P. 99S–105S.

68. Ettehad D. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis / D. Ettehad, C.A. Emdin, A. Kiran [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387(10022). – P. 957–967.

69. Ewen S. Blood pressure changes after catheter-based renal denervation are related to reductions in total peripheral resistance / S. Ewen, B. Cremers, M.R. Meyer [et al.] // *J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 33(12). – P. 2519–2525.

70. Ezzahti M. Blood pressure and neurohormonal responses to renal nerve ablation in treatment-resistant hypertension / M. Ezzahti, A. Moelker, E.C. Friesema [et al.] // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32(1). – P. 135–141.

71. Faul J. Creation of an iliac arteriovenous shunt lowers blood pressure in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypertension / J. Faul, D. Schoors, S. Brouwers [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2014. – Vol. 59(4). – P. 1078–1083.

72. Fengler K. Renal sympathetic denervation in therapy resistant hypertension - pathophysiological aspects and predictors for treatment success / K. Fengler, K.P. Rommel, T. Okon [et al.] // *World J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 8(8). – P. 436–446.

73. Fischell T.A. Next generation renal denervation: chemical "perivascular" renal denervation with alcohol using a novel drug infusion catheter / T.A. Fischell, D.R. Fischell, V.E. Ghazarossian [et al.] // *Cardiovasc. Revasc. Med.* – 2015. – Vol. 16(4). – P. 221–227.

74. Fontana V. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension / V. Fontana, P.S. Silva, R.F. Gerlach [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2012. – Vol. 413 (7–8). – P. 656–662.

75. Franquini J.V. Influence of renal denervation on blood pressure, sodium and water excretion in acute total obstructive apnea in rats / J.V. Franquini, A.R. Medeiros, T.U. Andrade [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2009. – Vol. 42(2). – P. 214–219.

76. Galletti F. High-circulating leptin levels are associated with greater risk of hypertension in men independently of bodymass and insulin resistance: results of an eight-year follow-up study / F. Galletti, L. D'Elia, G. Barba [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93(10). – P. 3922–3926.

77. Garg J.P. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts / J.P. Garg, W.J. Elliott, A. Folker [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 18(5). – P. 619–626.

78. Geisler B.P. Cost-effectiveness and clinical effectiveness of catheter-based renal denervation for resistant hypertension / B.P. Geisler, J.T. Egan, B.M. Cohen [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60(14). – P. 1271–1277.

79. Gerald F. Neural control of the kidney: functionally specific renal sympathetic nerve fibers / F. Gerald, G.F. DiBona // *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* – 2000. – Vol. 279. – N 5.

80. Gilligan D.M. Acute vascular effects of estrogen in postmenopausal women / D.M. Gilligan, D.M. Badar, J.A. Panza [et al.] // *Circulation.* – 1994. – Vol. 90. – P. 786–791.

81. Gokce N.L. Arginine and Hypertension / N.L. Gokce // *J. Nutr.* – 2004. – Vol. 134. – P 2807S–2811S.

82. Goossens G.H. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance / G.H. Goossens // *Physiol. Behav.* – 2008. – Vol. 94(2). – P. 206–218.

83. Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives / G. Grassi // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54(4). – P. 690–697.

84. Grassi G. Asymmetric and Symmetric Dimethylarginine and Sympathetic Nerve Traffic after Renal Denervation in Patients with Resistant Hypertension /

G. Grassi, G. Seravalle, F.Q. Trevano // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2015. – Vol. 10(9). – P. 1560–1567.

85. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1462–1536.

86. Gulati V. Review of the state of renal nerve ablation for patients with severe and resistant hypertension / V. Gulati, W.B. White // J. Am. Soc. Hypertens. – 2013. – Vol. 7(6). – P. 484–493.

87. Gupta A.K. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. / A.K. Gupta, E.G. Nasothimiou, C.L. Chang [et al.] // J. Hypertens. – 2011. – Vol. 29(10). – P. 2004–2013.

88. Guyton A.C. Textbook of medical Physiology 11 edition / A.C. Guyton, J.E. Hall // Elsevier Saunders. – 2006. – P. 216–228.

89. Hall J.E. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system / J.E. Hall, D.A. Hildebrandt, J. Kuo // Am. J. Hypertens. – 2001. – Jun, 14 (6 Pt. 2). – P. 103S–115S.

90. Hart E.C. Sex differences in sympathetic neural-hemodynamic balance: implications for human blood pressure regulation / E.C. Hart, N. Charkoudian, B.G. Wallin [et al.] // Hypertension. – 2009. – Vol. 53. – P. 571–576.

91. Hoppe U.C. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim neo trial / U.C. Hoppe, M.C. Brandt, R. Wachter [et al.] // J. Am. Soc. Hypertens. – 2012. – Vol. 6(4). – P. 270–276.

92. Hu W. Pathophysiological functions of adrenomedullin and natriuretic peptides in patients with primary aldosteronism / W. Hu, P.H. Zhou, X.B. Zhang [et al.] // Endocrine. – 2015. – Vol. 48(2). – P. 661–668.

93. Intengan H.D. Structure and Mechanical Properties of Resistance Arteries in Hypertension. Role of Adhesion Molecules and Extracellular Matrix Determinants/ H.D. Intengan, E.L. Schiffrin // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 36(3). – P. 312–318.

94. Jekell A. Markers of inflammation, endothelial activation, and arterial stiffness in hypertensive heart disease and the effects of treatment: results from the SILVHIA study / A. Jekell, K. Malmqvist, N.H. Wallén [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 62(6). – P. 559–566.

95. Jiang F. Investigation of the mechanism underlying the antihypertensive effect of catheter-based radiofrequency renal sympathetic denervation in hypertensive dogs / F. Jiang, H. Li, F. Zhu // *Biomed. Rep.* – 2015. – Vol. 3(2). – P. 254–260.

96. John S.W. Genetic decreases in atrial natriuretic peptide and salt-sensitive hypertension / S.W. John, J.H. Krege, P.M. Oliver [et al.] // *Science*. – 1995. – Vol. 267. – P. 679–681.

97. de Jong M.R. Renal Nerve Stimulation-Induced Blood Pressure Changes Predict Ambulatory Blood Pressure Response After Renal Denervation / M.R. de Jong, A. Adiyaman, P. Gal [et al.] // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 68(3). – P. 707–714.

98. Joyner M.J. Sympathetic nervous system and blood pressure in humans: individualized patterns of regulation and their implications / M.J. Joyner, N. Charkoudian, B.G. Wallin // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 56(1). – P. 10–16.

99. Kaiser L. Results of the ALSTER BP realworld registry on renal denervation employing the Symplicity system / L. Kaiser, T. Beister, A. Wiese [et al.] // *EuroIntervention*. – 2014. – Vol. 10(1). – P. 157–165.

100. Kandzari D.E. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPPLICITY HTN-3 Trial / D.E. Kandzari, D.L. Bhatt, P.A. Sobotka [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2012. – Vol. 35(9). – P. 528–535.

101. Kandzari D.E. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial / D.E. Kandzari, D.L. Bhatt, S. Brar [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36(4). – P. 219–227.

102. Karabacak M. The relationship between vascular inflammation and target organ damage in hypertensive crises / M. Karabacak, M. Yigit, K.A. Turkdogan [et al.] // *Am. J. Emerg. Med.* – 2015. – Vol. 33(4). – P. 497–500.

103. Kasiakogias A. Effects of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnea: a 3-year follow-up // A. Kasiakogias, C. Tsoufis, C. Thomopoulos [et al.] // *Hypertens.* – 2013. – Vol. 3. – P. 352–360.

104. Kompanowska-Jezierska E. Renal nerves and nNOS: roles in natriuresis of acute isovolumetric sodium loading in conscious rats / E. Kompanowska-Jezierska, H. Wolff, M. Kuczeriszka [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2008. – Vol. 294(4). – P. R1130–1139.

105. Kottke F.J. The production of arterial hypertension by chronic renal artery-nerve stimulation / F.J. Kottke, W.G. Kubicek, M.B. Visscher // *Am. J. Physiol.* – 1945. – Vol. 145. – P. 38–47.

106. Krum H. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study / H. Krum, M.P. Schlaich, R. Whitbourn [et al.] // *Lancet.* – 2009. – Vol. 2009373. – P. 1275–1281.

107. Krum H. Device-based antihypertensive therapy: therapeutic modulation of the autonomic nervous system / H. Krum, P. Sobotka, F. Mahfoud [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123(2). – P. 209–215.

108. Krum H. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study / H. Krum, M.P. Schlaich, P.A. Sobotka [et al.] // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383(9917). – P. 622–629.

109. Krzesiński P. Cardiovascular risk and inflammatory markers in patients with hypertension / P. Krzesiński, K. Hałas, G. Gielerak [et al.] // *Pol Merkur Lekarski.* – 2015. – Vol. 38(224). – P. 70–76.

110. Kumar N. Management of patients with resistant hypertension: current treatment options / N. Kumar, D.A. Calhoun, T. Dudenbostel // *Integr. Blood Press. Control.* – 2013. – Vol. 6. – P. 139–151.

111. Lavoie J.L. Minireview: overview of the renin-angiotensin system-an endocrine and paracrine system / J.L. Lavoie, C.D. Sigmund // *Endocrinology*. – 2003. – Vol. 144(6). – P. 2179–2183.

112. Law M.R. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies / M.R. Law, J.K. Morris, N.J. Wald // *BMJ*. – 2009. – Vol. 338. – P. b1665.

113. Li X. Renal denervation attenuates aldosterone expression and associated cardiovascular pathophysiology in angiotensin II-induced hypertension / X. Li, M. Hong, D. Zhu [et al.] // *J. Hypertens.* – 2016. – P. 34.

114. Lim S.S. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / S.S. Lim, T. Vos, A.D. Flaxman, G. Danaei [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380(9859). – P. 2224–2260.

115. Liu L. Multiple Antihypertensive medication use, resistant hypertension and outcomes in the united states: findings from nhanes 1988 to 2012 / L. Liu, J. Dow , B. Simon [et al.] // *J. Hypertens.* – 2016. – Sep. 34, Suppl. 1. – ISH 2016 Abstract Book:e62.

116. Lloyd-Jones D.M. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: Factors associated with lack of blood pressure control in the community / D.M. Lloyd-Jones, J.C. Evans, M.G. Larson [et al.] // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 36. – P. 594–599.

117. Lobo M.D. Central arteriovenous anastomosis for the treatment of patients with uncontrolled hypertension (the ROX CONTROL HTN study): a randomised controlled trial / M.D. Lobo, P.A. Sobotka, A. Stanton [et al.] ROX CONTROL HTN Investigators // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385(9978). – P. 1634–1641.

118. Lohmeier T.E. Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypotension / T.E. Lohmeier, E.D. Irwin, M.A. Rossing [et al.] // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 43(2). – P. 306–311.

119. Lopes H.F. Inflammatory markers and arterial hypertension // *Rev. Bras. Hipertens.* – 2005. – Vol. 12. – P. 112–113.

120. Lu D. Reductions of left ventricular mass and atrial size following renal denervation: a meta-analysis / D. Lu, K. Wang, Q. Liu [et al.] // *Clin Res Cardiol.* – 2016. – Vol. 105(8). – P. 648–656.

121. Lu J. Effects of renal sympathetic denervation using saline-irrigated radiofrequency ablation catheter on the activity of the renin-angiotensin system and endothelin-1 / J. Lu, Z. Ling, W. Chen [et al.] // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2014. – Vol. 15(4). – P. 532–539.

122. de Luis D.A. Leptin and obesity / D.A. de Luis, J.L. Perez Castrillón, A. Dueñas // *Minerva Med.* – 2009. – Vol. 100(3). – P. 229–236.

123. Mabin T. First experience with endovascular ultrasound renal denervation for the treatment of resistant hypertension / T. Mabin, M. Sapoal, V. Cabane [et al.] // *EuroIntervention.* – 2012. – N 8(1). – P. 57–61.

124. Machino T. Anti-hypertensive effect of radiofrequency renal denervation in spontaneously hypertensive rats / T. Machino, N. Murakoshi, A. Sato [et al.] // *Life Sci.* – 2014. – Vol. 110(2). – P. 86–92.

125. Mahfoud F. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study / F. Mahfoud, M. Schlaich, I. Kindermann [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123(18). – P. 1940–1946.

126. Mahfoud F. Effect of renal denervation on left ventricular mass and function in patients with resistant hypertension: data from a multi-centre cardiovascular magnetic resonance imaging trial / F. Mahfoud, D. Urban, D. Teller [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35(33). – P. 2224–31b.

127. Mahfoud F. Impact of Lesion Placement on Efficacy and Safety of Catheter-Based Radiofrequency Renal Denervation / F. Mahfoud, S. Tunev, S. Ewen [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 66(16). – P. 1766–1775.

128. Mahfoud F. Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: data from SYMPPLICITY

HTN-3 and the Global SYMPLICITY Registry / F. Mahfoud, G. Bakris, D.L. Bhatt [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – pii: ehw325.

129. Mahfoud F. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension / F. Mahfoud, B. Cremers, J. Janker [et al.] // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 60. – P. 419–424.

130. Mancia G. LONG-TERM EFFECTS OF RENAL ARTERY DENERVATION IN REAL WORLD PATIENTS WITH UNCONTROLLED HYPERTENSION FROM THE GLOBAL SYMPLICITY REGISTRY / G. Mancia, F. Mahfoud, K. Narkiewicz [et al.] // *J. Hypertens.* – 2015. – 33 Suppl. 1. 1:e49.

131. Manolis A.J. Sympathetic overactivity in hypertension and cardiovascular disease / A.J. Manolis, L.E. Poulimenos, M.S. Kallistratos [et al.] // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 12(1). – P. 4–15.

132. Marin J.M. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study / J.M. Marin, S.J. Carrizo, E. Vicente [et al.] // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – P. 1046–1053.

133. Martell N. High prevalence of secondary hypertension and insulin resistance in patients with refractory hypertension / N. Martell, M. Rodriguez-Cerrillo, D.E. Grobbee [et al.] // *BloodPress.* – 2003. – Vol. 12(3). – P. 149–154.

134. Masuo K. Sympathetic nerve hyperactivity precedes hyperinsulinemia and blood pressure elevation in a young, nonobese Japanese population / K. Masuo, H. Mikami, T. Ogihara [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 1997. – Vol. 10(1). – P. 77–83.

135. McLellan A.J. Reverse cardiac remodeling after renal denervation: Atrial electrophysiologic and structural changes associated with blood pressure lowering / A.J. McLellan, M.P. Schlaich, A.J. Taylor [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2015. – Vol. 12(5). – P. 982–990.

136. Miki K. Cardiac-renal-neural reflex plays a major role in natriuresis induced by left atrial distension / K. Miki, Y. Hayashida, K. Shiraki // *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* – 1993. – Vol. 264. – P. R369–R375.

137. Mortensen K. Catheter-based renal sympathetic denervation improves central hemodynamics and arterial stiffness: a pilot study / K. Mortensen, K. Franzen, F. Himmel [et al.] // J. Clin. Hypertens (Greenwich). – 2012. – Vol. 14(12). – P. 861–870.

138. Narkiewicz K. Gender-selective interaction between aging, blood pressure, and sympathetic nerve activity / K. Narkiewicz, B.G. Phillips, M. Kato [et al.] // Hypertension. – 2005. – Vol. 45. – P. 522–525.

139. Ng F.L. Device-based Therapy for Hypertension / F.L. Ng, M. Saxena, F. Mahfoud // Curr. Hypertens. Rep. – 2016. – Vol. 18(8). – P. 61.

140. Okon T. Invasive aortic pulse wave velocity as a marker for arterial stiffness predicts outcome of renal sympathetic denervation / T. Okon, K. Röhnert, T. Stiermaier // EuroIntervention. – 2016. – Vol. 12(5). – P. 684–692.

141. Oliveras A. Spironolactone versus sympathetic renal denervation to treat true resistant hypertension: results from the DENERVHTA study – a randomized controlled trial / A. Oliveras, P. Armario, A. Clarà [et al.] // J. Hypertens. – 2016. – Vol. 34(9). – P. 1863–1871.

142. Onal I.K. Serum levels of MMP-9 and TIMP-1 in primary hypertension and effect of antihypertensive treatment / I.K. Onal, B. Altun, E.D. Onal [et al.] // European J. Internal. Medicine. – 2009. – Vol. 20(4). – P. 369–372.

143. Organization WH. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. – 2009.

144. Ott C. Improvement of albuminuria after renal denervation / C. Ott, F. Mahfoud, A. Schmid [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 173(2). – P. 311–315.

145. Ott C. Renal denervation preserves renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension / C. Ott, F. Mahfoud, A. Schmid [et al.] // J. Hypertens. – 2015. – Vol. 33(6). – P. 1261–1266.

146. Ott C. Vascular and renal hemodynamic changes after renal denervation / C. Ott, R. Janka, A. Schmid [et al.] // Clin J. Am. Soc. Nephrol. – 2013. – Vol. 8(7). – P. 1195–1201.

147. Ozkan U. Renal artery origins and variations: angiographic evaluation of 855 consecutive patients / U. Ozkan, L. Oğuzkurt, F. Tercan [et al.] // *Diagn. Interv. Radiol.* – 2006. – Vol. 12(4). – P. 183–186.

148. Paivanas N. Carotid Baroreceptor Stimulation and Arteriovenous Shunts for Resistant Hypertension / N. Paivanas, J.D. Bisognano, J.P. Gassler // *Methodist Debaque Cardiovasc. J.* – 2015. – Vol. 11(4). – P. 223–227.

149. Pales J. Predictors of blood pressure control in patients with resistant hypertension / J. Pales, G. Kamensky, J. Payer // *Bratisl Lek Listy.* – 2016. – Vol. 117(10). – P. 571–576.

150. Palionis D. Could careful patient selection for renal denervation warrant a positive effect on arterial stiffness and left ventricular mass reduction? / D. Palionis, A. Berukstis, N. Misonis [et al.] // *Acta Cardiol.* – 2016. – Vol. 71(2). – P. 173–183.

151. Paton J.F. The carotid body as a therapeutic target for the treatment of sympathetically mediated diseases / J.F. Paton, P.A. Sobotka, M. Fudim [et al.] // *Hypertension.* – 2013. – Vol. 61(1). – P. 5–13.

152. Pedrosa R.P. Obstructive sleep apnoea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension / R.P. Pedrosa, L.F. Drager, C.C. Gonzaga [et al.] // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 58. – P. 811–817.

153. Pekarskiy S. FAILURE OF RENAL DENERVATION IN SYMPPLICITY HTN-3 IS A PREDICTABLE RESULT OF ANATOMICALLY INADEQUATE OPERATIVE TECHNIQUE AND NOT THE TRUE LIMITATIONS OF THE TECHNOLOGY // S. Pekarskiy, A. Baev, V. Mordovin [et al.] // *J. Hypertens.* – 2015. – Suppl. 1:e108.

154. Pender S.L. A major role for matrix metalloproteinases in T cell injury in the gut / S.L. Pender, S.P. Tickle., A.J. Docherty [et al.] // *Immunol.* – 1997. – Vol. 158. – P. 1582–1590.

155. Persu A. Hyperresponders vs. nonresponder patients after renal denervation: do they differ? / A. Persu, M. Azizi, Y. Jin [et al.] / European Network Coordinating research on Renal Denervation (ENCOREd) consortium // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32(12). – P. 2422–2427.

156. Pisoni R. Characterization and treatment of resistant hypertension / R. Pisoni, M.I. Ahmed, D.A. Calhoun // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2009. – Vol. 11(6). – P. 407–413.

157. Pöss J. Effects of renal sympathetic denervation on urinary sodium excretion in patients with resistant hypertension / J. Pöss, S. Ewen, R.E. Schmieder [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2015. – Vol. 104(8). – P. 672–678.

158. Prabhakar N.R. Gaseous messengers in oxygen sensing / N.R. Prabhakar, G.L. Semenza // *J. Mol. Med.* – 2012. – Vol. 90. – P. 265–272.

159. Pratt-Ubunama M.N. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension / M.N. Pratt-Ubunama, M.K. Nishizaka, R.L. Boedefeld, S.S. Cofield [et al.] // *Chest.* – 2007. – Vol. 131. – P. 453–459.

160. Prochnau D. Renal denervation with cryoenergy as second-line option is effective in the treatment of resistant hypertension in non-responders to radiofrequency ablation / D. Prochnau, S. Heymel, S. Otto [et al.] // *EuroIntervention.* – 2014. – Vol. 10(5). – P. 640–645.

161. Ratcliffe L. Unilateral carotid body resection as an anti-hypertensive strategy: a proof of principle study in resistant hypertensive patients / L. Ratcliffe, E. Hart, N.K. Patel [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2015. – Vol. 29(10). – P. 625.

162. Reilly M.P. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans / M.P. Reilly, M. Lehrke, M.L. Wolfe [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111(7). – P. 932–939.

163. Ritter A.M. Crosstalk between obesity and MMP-9 in cardiac remodelling -a cross-sectional study in apparent treatment-resistant hypertension / A.M. Ritter, A.P. de Faria, N. Barbaro [et al.] // *Blood Press.* – 2016. – Nov. 8. – P. 1–8. [Epub ahead of print].

164. Roberie D.R. Review What is the prevalence of resistant hypertension in the United States? / D.R. Roberie, W.J. Elliott // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2012. – Vol. 27(4). – P. 386–391.

165. Rohla M. Predictors of response to renal denervation for resistant arterial hypertension: a single center experience / M. Rohla, A. Nahler, T. Lambert [et al.] // J. Hypertens. – 2016. – Vol. 34(1). – P. 123–129.

166. Rosa J. Should All Patients with Resistant Hypertension Receive Spironolactone? / J. Rosa, T. Zelinka, O. Petrák [et al.] // Curr. Hypertens. Rep. – 2016. – N 18(11). – P. 81.

167. Rossi G.P. Body mass index predicts plasma aldosterone concentrations in overweight-obese primary hypertensive patients / G.P. Rossi, A. Belfiore, G. Bernini [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93. – P. 2566–2571.

168. Safar M.E. Current Perspectives on Arterial Stiffness and Pulse Pressure in Hypertension and Cardiovascular Diseases / M.E. Safar, M.D. Bernard, I. Levy [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 2864–2869.

169. Sakakura K. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man / K. Sakakura, E. Ladich, Q. Cheng [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 64(7). – P. 635–643.

170. Sapoval M. Endovascular renal artery denervation: why, when, and how? / M. Sapoval, M. Azizi, G. Bobrie [et al.] // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2012. – Vol. 35(3). – P. 463–471.

171. Sarwar N. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Emerging Risk Factors Collaboration / N. Sarwar, P. Gao, S.R. Seshasai [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 375(9733). – P. 2215–2222.

172. Scheffers I.J. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study / I.J. Scheffers, A.A. Kroon, J. Schmidli [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 56(15). – P. 1254–1258.

173. Schlaich M. RENAL DENERVATION ALTERS ADIPOKINE LEVELS IN PATIENTS WITH RESISTANT HYPERTENSION / M. Schlaich, D. Hering, P. Marusic [et al.] // J Hypertens. – 2016 Sep., 34. – Suppl. 1. – ISH 2016 Abstract Book:e251. OS 28-02.

174. Schmidt M.I. Leptin and incident type 2 diabetes: risk or protection? / M.I. Schmidt, B.B. Duncan, A. Vigo [et al.] ARIC Investigators // *Diabetologia*. – 2006. – Vol. 49(9). – P. 2086–2096.

175. Schwerg M. Galectin-3 and prediction of therapeutic response to renal sympathetic denervation / M. Schwerg, B. Eilers, A. Wienecke [et al.] // *Clin. Exp. Hypertens*. – 2016. – Vol. 38(4). – P. 399–403.

176. Seravalle G. EFFECTS OF RENAL DENERVATION ON ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE AND SYMPATHETIC NERVE TRAFFIC IN RESISTANT HYPERTENSIVE PATIENTS / G. Seravalle, R. Dell'Oro, F.Q. Trevano [et al.] // *J. Hypertens*. – 2015. – N 33. – Suppl. 1:e50.

177. de la Sierra A. Clinical Features of 8295 Patients With Resistant Hypertension Classified on the Basis of Ambulatory Blood Pressure Monitoring / A. de la Sierra, J. Segura, J.R. Banegas [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57(5). – P. 898–902.

178. Simonds S.E. Leptin increasing sympathetic nerve outflow in obesity. A cure for obesity or a potential contributor to metabolic syndrome? / S.E Simonds, M.A. Cowley, P.J. Enriori // *Adipocyte*. – 2012. – Vol. 1(3). – P. 177–181.

179. Smith M.M. Obesity and adipokines: effects on sympathetic overactivity / M.M. Smith, C.T. Minson // *J. Physiol*. – 2012. – Vol. 590(8). – P. 1787–1801.

180. Smithwick R.H. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases / R.H. Smithwick, J.E. Thompson // *J. Am. Med. Assoc*. – 1953. – Vol. 152. – P. 1501–1504.

181. de Souza F. Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension / F. de Souza, E. Muxfeldt, R. Fiszman, G. Salles // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 55. – P. 147–152.

182. Stella A. Functional role of renal afferents / A. Stella, A. Zanchetti // *Physiol. Rev*. – 1991. – Vol. 71. – P. 659–682.

183. Stiermaier T. Endovascular ultrasound for renal sympathetic denervation in patients with therapy-resistant hypertension not responding to radiofrequency renal

sympathetic denervation / T. Stiermaier, T. Okon, K. Fengler // *EuroIntervention*. – 2016. – Vol. 12(2). – P. 282–289.

184. Strauch B. Jr Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region // B. Strauch, T. Zelinka, M. Hampf [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2003. – Vol. 17. – P. 349–352.

185. Taler S.J. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care / S.J. Taler, S.C. Textor, J.E. Augustine // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 39(5). – P. 982–988.

186. Tayebjee M.H. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hypertension and their relationship to cardiovascular risk and treatment: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) / M.H. Tayebjee, S. Nadar, A.D. Blann // *Am. J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 17(9). – P. 764–769.

187. Thiennu H. V, Zena W. Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology / H.V. Thiennu, W. Zena // *Genes & Development*. – 2000. – Vol. 14. – P. 2123–2133.

188. Thomopoulos C. Obstructive sleep apnoea syndrome is associated with enhanced sub-clinical inflammation and asymmetric dimethyl-arginine levels in hypertensives / C. Thomopoulos, C. Tsioufis, K. Dimitriadis [et al.] // *Journal of Human Hypertension*. – 2009. – Vol. 23. – P 65–67.

189. Tiroch K. Intraprocedural reduction of the veno-arterial norepinephrine gradient correlates with blood pressure response after renal denervation / K. Tiroch, A. Sause, J. Szymanski [et al.] // *EuroIntervention*. – 2015. – Vol. 11(7). – P. 824–834.

190. Tomaszewski M. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis / M. Tomaszewski, C. White, P. Patel [et al.] // *Heart*. – 2014. – Vol. 100. – P. 855–861.

191. Tsioufis C. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system / C. Tsioufis, A. Kordalis, D. Flessas [et al.] // *Int. J. Hypertens.* – 2011. – N 642416.

192. Tsioufis C.P. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: Twenty-four month results of the EnligHTN I first-in-human study using a multi-electrode ablation system / C.P. Tsioufis, V. Papademetriou, K.S. Dimitriadis [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 201. – P. 345–350.

193. Turnbull F. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials / F. Turnbull, B. Neal, T. Ninomiya [et al.] // *BMJ.* – 2008. – Vol. 336(7653). – P. 1121–1123.

194. Vecchione C. Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt-endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway / C. Vecchione, A. Maffei, A. Aretini [et al.] // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51(1). – P. 168–173.

195. Verloop W.L. Denervation of the renal arteries in metabolic syndrome: the DREAMS-study / W.L. Verloop, W. Spiering, E.E. [et al.] // *Hypertension.* – 2015. – Vol. 65(4). – P. 751–757.

196. Vilela-Martin J.F. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on arterial stiffness and blood pressure in resistant hypertensive individuals: study protocol for a randomized controlled trial / J.F. Vilela-Martin, L.T. Giollo-Junior, G.R. Chiappa [et al.] // *Trials.* – 2016. – Vol. 17. – P. 168.

197. Vink E.E. The blood pressure-lowering effect of renal denervation is inversely related to kidney function / E.E. Vink, W.L. Verloop, R.B. Bost [et al.] // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32(10). – P. 2045–2053.

198. Viridis A. Impact of inflammation on vascular disease in hypertension / A. Viridis, U. Dell'Agnello, S. Taddei // *Maturitas.* – 2014. – Vol. 78(3). – P. 179–183.

199. VonAchen P. Accessory renal arteries: Prevalence in resistant hypertension and an important role in nonresponse to radiofrequency renal denervation / P. VonAchen, J. Hamann, T. Houghland [et al.] // *Cardiovasc. Revasc. Med.* – 2016. – S. 1553–8389(16). – P. 30196–30198.

200. Wallin B.G. Sympathetic neural control of integrated cardiovascular function: insights from measurement of human sympathetic nerve activity / B.G. Wallin, N. Charkoudian // *Muscle Nerve.* – 2007. – Vol. 36. – P. 595– 614. (157)

201. Wang L. The effect of catheter based renal synthetic denervation on renin-angiotensin-aldosterone system in patients with resistant hypertension / L. Wang, C.Z. Lu, X. Zhang [et al.] // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. – 2013. – Vol. 41(1). – P. 3–7.

202. Whiteis C.A. Peripheral chemoreceptors contribute significantly to hypertension in spontaneously hypertensive rats / C.A. Whiteis, C.E. Post, D.A. Morgan [et al.] // *FASEB J*. – 2012. – Vol. 26. – P. 15.

203. Wieneman H. Treating resistant hypertension with new devices / H. Wieneman, F. Miencke, L. Kaiser [et al.] // *Minerva Cardioangiologica* – 2014. – Vol. 62 (3). – P. 235–241.

204. Witkowski A. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea / A. Witkowski, A. Prejbisz, E. Florczak [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 58(4). – P. 559–565.

205. Wyss J.M. The role of the central nervous system in hypertension / J.M. Wyss, S.H. Carlson // *Curr Hypertens Rep*. – 1999. – Vol. 1. – P. 246–253. (174)

206. Yamada Y. Age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in essential hypertension / Y. Yamada, E. Miyajima, O. Tochicubo [et al.] // *Hypertension*. – 1989. – Vol. 13. – P. 870–877.

207. Yamakawa K. Transient responses of inflammatory cytokines in acute stress / K. Yamakawa, M. Matsunaga, T. Isowa [et al.] // *Biol. Psychol*. – 2009. – Vol. 82(1). – P. 25–32.

208. Yasmin. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness / Yasmin, C.M. McEniery, S. Wallace [et al.] // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol*. – 2005. – Vol. 25(2). – P. 372.

209. Zervoudaki A. Plasma levels of active extracellular matrix metalloproteinases 2 and 9 in patients with essential hypertension before and after antihypertensive treatment / A. Zervoudaki, E. Economou, C. Stefanadis [et al.] // *Journal of Human Hypertension*. – 2003. – Vol. 17. – P. 119–124.

210. Zhao Q. Changes of serum neurohormone after renal sympathetic denervation in dogs with pacing-induced heart failure / Q. Zhao, H. Huang, X. Wang // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2014. – Vol. 7(11). – P. 4024–4030.

211. Zheng X.X. Possible mechanism by which renal sympathetic denervation improves left ventricular remodelling after myocardial infarction / X.X Zheng, X.Y. Li, Y.N. Lyu [et al.] // Exp Physiol. – 2016. – Vol. 101(2). – P. 260–271.

212. Zuern C.S. Impaired cardiac baroreflex sensitivity predicts response to renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension / C.S. Zuern, C. Eick, K.D. Rizas [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62(22). – P. 2124–2130.