

На правах рукописи



Ситкова Екатерина Сергеевна

**ВЛИЯНИЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ
НА ДИНАМИКУ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С РЕЗИСТЕНТНОЙ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2017

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

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор Мордовин Виктор Федорович

Официальные оппоненты:

Гарганеева Наталья Петровна

доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей врачебной практики и поликлинической терапии, профессор кафедры

Яхонтов Давыд Александрович

доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, профессор кафедры

Ведущая организация:

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск

Защита состоится «___» ноября 2017 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г.Томск, ул.Киевская 111а Научно-исследовательский институт кардиологии

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

Автореферат разослан «___» _____ 201__ года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Ворожцова
Ирина Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Неуклонный рост сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности в мире приводит к тому, что эта проблема принимает характер эпидемии. Распространенность сердечно-сосудистой патологии растет, составив 14,3% от общего количества населения в 2010 году и 14,5% в 2015 году, при этом конкретно на долю артериальной гипертензии (АГ) пришлось 5,2% и 5,7% в те же годы [Здравоохранение в России, 2015]. По данным 2015 года причиной смерти населения в 48% случаев явилась патология сердечно-сосудистой системы (ССС) [Щербакова Е.М., 2016]. Несмотря на активное развитие в сферах диагностики, профилактики и лечения, АГ остается одной из доминантных проблем здравоохранения. Обусловлено это, в первую очередь, высоким риском развития смертельных исходов от мозговых инсультов (51%) и ишемической болезни сердца (ИБС) (45%) [Mathers C. et al., 2009]. Вместе с тем, в структуре патологии в стационаре АГ занимает первое место, составив в 2015 году 17,2% среди всех нозологий [Здравоохранение в России, 2015]. Более того, АГ является основной причиной когнитивных нарушений и инвалидизации 37% трудоспособного населения.

Проблеме резистентной АГ в последнее время посвящено большое количество научных исследований, что определяется, в первую очередь, практически двукратным по сравнению с контролируемой АГ повышением риска кардиоваскулярных событий [Pierdomenico S.D. et al., 2005]. Научный интерес представляет не только разработка профилактики, но и поиск путей достижения лучшего контроля артериального давления (АД). По данным крупных рандомизированных исследований (VALUE, CONVINCE, ALLHAT) по оценке эффективности антигипертензивной терапии адекватного контроля АД удается достичь лишь у 60–67% пациентов [The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, 2002; Black H.R., 2003; Julius S., 2003]. Вместе с тем, отсутствие достижения должного АД сопряжено с увеличением риска развития кардиоваскулярных событий на 31%, цереброваскулярных на 23%, терминальных стадий хронической болезни почек (ХБП) на 25% в сравнении с контролируемой АГ [Sim J.J. et al., 2015]. После исключения псевдорезистентных состояний распространенность истиннорезистентной АГ по данным ряда авторов составляет не более 20% [Egan B.M. et al., 2011; Judd E., 2014]. Среди предлагаемых инновационных подходов к лечению АГ, резистентной к медикаментозной терапии, лидирующие позиции по степени изученности, разработанности, безопасности и обширности доказательной базы занимает ренальная денервация (РД) почечных артерий. Будучи внедренной в практическую медицину в 2007 году в рамках стартовавшего пилотного исследования Symplicity HTN-1 и продолжившего его Symplicity HTN-2, включивших 153 и 106 пациентов соответственно, методика доказала свою антигипертензивную эффективность и безопасность, как в краткосрочном периоде, так и в изучении отдаленных эффектов [Krum H. et al., 2009, Esler M.D. et al., 2010]. Результаты Symplicity HTN-3 произвели большой резонанс в медицине, что было связано с сомнительным антигипертензивным эффектом РД в сравнении с фальш-процедурой, выполненной в группе сравнения [MEDTRONIC RELEASES RESULTS OF SYMPLICITY HTN-3, 2014]. Несмотря на то, что опубликованные данные поставили под сомнение рациональность использования РД у пациентов с резистентной АГ, это, вместе с тем, послужило дополнительным толчком для нового направления научной мысли – поиска предикторов эффективности процедуры, а также запуска Global Symplicity

Registry. На настоящий момент многогранность эффектов РД не подвергается сомнению. Имеется доказательная база по эффективности ее применения помимо основного предназначения у пациентов с сахарным диабетом (СД), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), нарушениями ритма сердца (НРС). Целесообразность широкого использования процедуры оправдана положительными кардиопротективными [Mathias C. et al., 2012; Tsioufis C. et al., 2016], метаболическими [Фальковская А.Ю. с соавт., 2015], антиаритмическими эффектами [Заманов Д.А. с соавт., 2015]. Опубликованные данные о влиянии РД на степень выраженности ремоделирования миокарда (регресс массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), улучшение диастолической функции, повышение фракции выброса (ФВ)) являются единичными и не затрагивают вопросы изучения особенностей кардиального поражения ввиду закономерных перфузионных нарушений в данной группе больных [Houghton J.L. et al., 1991; Iriarte M. et al., 1995; Shen W. et al., 1996]. Это представляет не меньший интерес, чем основной антигипертензивный эффект РД, что обусловлено, в первую очередь, непосредственным влиянием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) на частоту развития нежелательных исходов [Jari A. et al., 2014], а также риск развития коронарных осложнений [Koyanagi S. et al., 1982].

На настоящий момент среди методик, обладающих способностью информативной визуализации структурно-функциональных изменений миокарда, лидирующие позиции занимает магнитно-резонансная томография (МРТ). Это обусловлено, ко всему прочему, возможностью применения контрастирования с использованием парамагнетика. Несмотря на большую визуализирующую способность, эта методика нашла применение, в основном, среди пациентов с коронарогенными изменениями миокарда и пороками сердца [Усов В.Ю., 2012]. Несмотря на имеющееся научное подтверждение снижения коронарного резерва у пациентов с резистентной АГ, в большей мере выраженного при сочетании с ГЛЖ [Brush J.E. et al., 1988; Houghton J.L. et al., 1991], применение высокоинформативных методик, таких как МРТ сердца с контрастированием, способных визуализировать наличие и объем миокардиального повреждения, не находит отражения в литературе. Вместе с тем, малоосвещенным остается вопрос специфики кардиального эффекта РД в зависимости от антигипертензивного ответа, гендерных и возрастных особенностей. Практически отсутствуют работы, направленные на выявление факторов, способных предопределить регресс миокардиальных изменений [Ripp T.M. et al., 2015]. Малая доказательная база в аспекте специфики поражения миокарда у пациентов с АГ, резистентной к медикаментозной терапии, а также изучения изменений после РД с использованием современных лучевых методов диагностики, в том числе, с позиции поиска предикторов кардиопротективной эффективности, оставляет этот вопрос до настоящего времени недостаточно изученным.

Цель

Изучить особенности кардиальных изменений у пациентов с резистентной артериальной гипертонией и их динамику под влиянием ренальной денервации.

Задачи исследования

1. Определить особенности структурно-функциональных изменений миокарда у пациентов с резистентной артериальной гипертонией и изучить их динамику под влиянием ренальной денервации.

2. Изучить связь динамики структурно-функциональных изменений сердца с показателями «офисного» и суточного мониторингирования артериального давления под влиянием ренальной денервации.

3. Изучить гендерные особенности кардиопротективной эффективности ренальной денервации.

Научная новизна

1. Впервые изучены особенности динамики структурных изменений сердца под влиянием ренальной денервации у больных с резистентной артериальной гипертонией.

2. Показано, что выраженность уменьшения объема повреждения миокарда под влиянием ренальной денервации зависит от степени снижения артериального давления под влиянием процедуры.

3. Впервые показаны гендерные различия кардиопротективной эффективности ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертонией.

4. Регресс гипертрофии левого желудочка не зависит от степени снижения артериального давления, что свидетельствует о самостоятельной кардиопротективной эффективности ренальной денервации.

Практическая значимость

Выявление очагов повреждения миокарда у пациентов с резистентной АГ при помощи высокотехнологичных методов обследования и определение динамики их объема под влиянием ренальной денервации в практической деятельности врача дает возможность своевременно корректировать терапию и предупреждать риск развития нежелательных осложнений.

Методология и методы исследования

Теоретической основой выполненного исследования послужили данные отечественных и зарубежных публикаций в сфере изучения многогранных эффектов РД, а также применения разнообразных визуализирующих методик, позволяющих изучить особенности кардиального поражения. Имеющиеся научные работы создают обширную доказательную базу в отношении симпатической гиперактивации у пациентов с резистентной АГ, а также в отношении прямых влияний снижения активности СНС на регресс кардиальных изменений. Анализ имеющихся научных трудов и концепций, посвященных изучению патофизиологической основы АГ, а также эффектов РД, роли СНС в становлении изменений миокарда стали основой для появления гипотезы о вероятном независимом кардиопротективном эффекте РД, позволившей сформировать задачи и цель данной работы. Немаловажное значение имеет и накопленный опыт отделения артериальных гипертензий «НИИ Кардиологии», на базе которого выполнено данное исследование, демонстрирующий наиболее обширную в России базу пациентов, подвергнутых РД. В работе использованы теоретические методы обработки данных: анализ, классификация, сравнение, обобщения, синтез, прогнозирование. Это послужило основой для формирования групп наблюдения, правильности подхода к статистическому анализу, а также интерпретации полученных результатов. Согласно выдвинутым критериям был произведен отбор пациентов для РД. Реализация поставленных задач осуществлялась с применением клиничко-лабораторных, ультразвуковых и магнитно-резонансных методик выявления компонентов развития АГ и поражения миокарда, доказавших свою визуализирующую способность в крупномасштабных исследованиях. К числу таких методик были отнесены: «офисное» и амбулаторное измерение АД, определение концентрации меткатехоламинов в моче и суточный ее объем, суточное мониторирование электрокардиограммы (СМЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ) и МРТ сердца с контрастированием. Данный объем обследования был выполнен у пациентов в исходе наблюдения, а также после РД через 6 и 12 месяцев. Контроль АД проведен дополнительно через 1 месяц. Формирование выводов полностью соответствует поставленным в исследовании задачам. В работе выполнено достаточное количество

наблюдений, использованы высокоинформативные методы диагностики и статистического анализа, позволившие получить достоверные результаты.

Положения, выносимые на защиту

1. Впервые обнаружено, что проведение ренальной денервации приводит к уменьшению гипертрофии левого желудочка независимо от степени снижения уровня артериального давления под влиянием вмешательства.

2. Показано, что у пациентов с резистентной артериальной гипертензией, не имеющих атеросклероза коронарных артерий, определяются очаги повреждения миокарда.

3. Проведение ренальной денервации приводит к уменьшению объема миокардиальных повреждений, коррелирующему с антигипертензивной эффективностью процедуры.

Степень достоверности результатов

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне. Автором подробно изучена научная проблема, что позволило поставить адекватные аргументированные цели и сформулировать соответствующие задачи. Работа имеет продуманный дизайн исследования, согласно которому пациенты прошли тщательный отбор. Достоверность полученных данных основана на достаточном количестве наблюдений, корректности отбора пациентов для исследования, применении современных высокотехнологичных методов диагностики. Глубокий статистический анализ полученных данных позволил сформулировать выводы и положения в строгом соответствии с поставленными задачами и целью.

Апробация результатов

Основные положения диссертации представлены на: V Съезде кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирская наука - Российской практике» совместно с региональной научно-практической конференцией «Катетерные методы лечения резистентной артериальной гипертензии» (Барнаул, 2013 г.); Международной конференции по лучевой диагностике, VII курс «CHALLENGES IN IMAGING» (Рим, 2013); Европейском конгрессе кардиологов (Амстердам, 2013); Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология: от науки – к практике» (г. Санкт-Петербург, 2013); Всероссийской конференции молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии» (Томск, 2013); Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Инновационные подходы к эффективному контролю артериальных гипертензий» (Томск, 2014); Российском национальном конгрессе кардиологов (Казань, 2014); XI Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия: от теории к практике» (Кемерово, 2015); III Международном Конгрессе «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней» (Санкт-Петербург, 2015); 25-м Съезде Европейского Общества по Артериальной Гипертензии (Милан, 2015); Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология-2016: вызовы и пути решения» (Екатеринбург, 2016); V международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2016).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения работы, а также метод обследования пациентов с АГ, резистентной к медикаментозной терапии, с использованием МРТ сердца с отсроченным контрастированием внедрен в деятельность ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 26 работ, в том числе 4 статьи, в рецензируемых журналах ВАК Минобрнауки России, рекомендованных для публикаций основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата наук.

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в отборе пациентов для исследования и выполнения РД, осуществлении клинического обследования и наблюдения на стационарном и амбулаторном этапах. Материал, изложенный в данной работе, обработан, статистически проанализирован и описан лично автором. Имеется вклад в написание изданных по теме диссертации работ.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 150 листах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, описания материалов и методов, результатов собственного исследования, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Иллюстрирована 36 таблицами и 25 рисунками. Библиографический указатель содержит 249 источников, из них 222 зарубежных, 27 отечественных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Набор пациентов осуществлялся с марта 2010 года по декабрь 2013 года на базе отделения артериальных гипертензий (руководитель – д.м.н., профессор В.Ф. Мордовин) ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии (директор – академик РАН Сергей Валентинович Попов).

Критериями включения в исследование послужили эссенциальная АГ у пациентов любой гендерной принадлежности 18–70 лет и стойким повышением АД от 140/90 мм рт. ст. и выше на фоне приема 3-х и более антигипертензивных препаратов, один из которых диуретик, либо достижение целевого уровня АД на фоне приема 4-х и более групп антигипертензивных препаратов. Решающее значение для включения пациента в исследование служило также подписание информированного согласия на участие. В исследование не включались пациенты с симптоматическим характером АГ, множественными почечными артериями, при условии, что диаметр одной или более артерий менее 3-х мм, нарушением функции почек 4-5 стадии, выраженным атеросклерозом/кальцификацией почечной артерии, на протяжении большей части общего ствола почечной артерии, анамнестическими указаниями на анафилактические реакции на рентген-контрастные препараты, а также высоким риском осложнений вмешательства, связанным с наличием тяжелой сопутствующей патологии или состояния.

Таким образом, в исследование было включено 84 пациента (42 мужчины, 42 женщины), среднего возраста $55 \pm 9,1$ лет, клиническая характеристика которых представлена в таблице 1. У всех включенных пациентов был документирован резистентный характер АГ, исключены вторичные формы и псевдорезистентность. Гипертоническая болезнь (ГБ) у обследованных была представлена II ($n=39$) и III стадиями ($n=45$), риск сердечно-сосудистой смертности у всех пациентов был очень высоким. Степень АГ среди всей группы обследованных распределялась следующим образом: 1 степень – 21,4%, 2 степень – 47,6%, 3 степень – 31%. Среднее количество принимаемых препаратов до проведения РД составляло $4,0 \pm 1,1$.

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Абсолютное количество	% отношение
Всего больных	84	100
Мужчины/женщины	42/42	50/50
Возраст, годы	55,0±9,1	
Стаж ГБ, годы	16,9±9,7	
Гипертоническая болезнь:		
I стадия	0	0
II стадия	39	46,4
III стадия	45	53,6
Степень АГ		
1 степень	18 (149,9±4,3)	21,4
2 степень	40 (170,6±6,1)	47,6
3 степень	25 (202,9±15,2)	31
Риск АГ:		
риск 1	0	0
риск 2	0	0
риск 3	0	0
риск 4	84	100
Количество постоянно принимаемых антигипертензивных препаратов	4,0±1,1	
-Иапф	56	66,7
-Сартаны	29	34,5
-Диуретики	84	100
-Бета-блокаторы	56	66,7
-Антагонисты кальция	64	76,2
-препараты центрального действия	20	23,8
-Альфа-адреноблокаторы	12	14,3
СД 2 типа	32	38,1
НТУ	14	16,7
Дислипидемия	70	83,3
Курение	32	38,1
ИМТ, кг/м ²	33,3±5,9	
ОТ у мужчин, см	104,5±14,6	
ОТ у женщин, см	105,6±14,5	
Абдоминальное ожирение:		
Без ожирения	5 (23,3±1,2)	6,0
Избыточная масса тела;	18 (27,2±1,2)	21,4
-ожирение I степени;	37 (33,0±1,4)	44
-ожирение II степени;	12 (37,1±1,7)	14,3
-ожирение III степени.	12 (44,0±1,9)	14,3
ИБС как ассоциированное заболевание	18	21,4
ХСН как ассоциированное заболевание	19	22,6
ОНМК в анамнезе	15	17,9
Острый инфаркт миокарда в анамнезе	6	7,1
Примечание. ГБ – гипертоническая болезнь; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; НТУ – нарушение толерантности к углеводам; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОИМ – острый инфаркт миокарда.		

Через 6 месяцев наблюдения погиб 1 пациент по причине, не связанной с основным заболеванием, через 12 месяцев – 2 пациентов (1 из них от причин, не связанных с АГ, 2-й по причине ОНМК).

Из 84 больных, подвергнутых РД, у 3 пациентов документировано развитие ложной аневризмы, у 1 пациента до произведения РЧ-воздействий зарегистрировано развитие диссекции стенки почечной артерии, что в послеоперационном периоде проявилось развитием подкапсулярной гематомы правой почки с полным ее рассасыванием через 1 год после вмешательства. И в 1 из случаев имела место аллергическая реакция на рентгеноконтрастный препарат, купированная введением преднизолона.

Дизайн исследования

Отбор пациентов осуществлялся путем проведения консультативного приема и при анализе данных обследования пациентов, находящихся на плановой госпитализации в стационаре. В исходе наблюдения пациенты подвергались полному клинко-инструментальному обследованию, включающему регистрацию «офисного» АД, суточное мониторирование АД (СМАД), СМЭКГ, доплер-ультразвуковое исследование (доплер-УЗИ) почечных артерий и ЭхоКГ, МРТ сердца с контрастированием, определение концентрации меткатехоламинов в суточной моче. После определения соответствия критериям включения в исследование пациентам было предложено проведение РД, которая выполнялась только после подписания ими информированного согласия на участие в исследовании. Через неделю после РД пациенты подвергались повторному проведению СМАД, доплер-Узи почечных артерий, измерению «офисного» АД с целью, как эффективности, так и безопасности примененного метода лечения. Через месяц после РД всем пациентам в амбулаторных условиях было измерено «офисное» АД и проведено СМАД. Повторное полное клинко-инструментальное обследование в условиях стационара исполнялось в 6-ти и 12-ти месячные сроки от РД и полностью дублировало исходный объем обследования.

Методы исследования

1. Сбор жалоб, анамнеза развития заболевания.
2. Измерение антропометрических показателей, таких как рост, а также ОТ.
3. Регистрация «офисного» АД проводилась на плечевой артерии с использованием автоматического стационарного измерителя АД и пульса ТМ-2654 со стандартной манжетой или по методу Короткова с использованием механического тонометра «Healthcare» (CS Medica, Китай по заказу ЗАО «Комплект-Сервис», Россия) с необходимым типом манжеты. Измерение АД осуществлялось после 10 минутного отдыха в положении сидя с интервалами 2–3 минуты между измерениями троекратно после приема утренней дозы антигипертензивных препаратов. Исходное измерение АД производилось поочередно на правой и левой руке. Измерение АД в дальнейшие сроки наблюдения осуществлялось на той руке, на которой в исходе были получены большие значения.
4. СМАД выполнялось при помощи системы неинвазивного автоматического контроля АД АВРМ-04 на базе отделения АГ (Meditech, Венгрия), в основе работы которого лежит осциллометрический метод измерения АД. Период мониторирования составлял 24 часа с делением на активный (дневной) период, в течение которого измерения производились 1 раз в 15 минут, и пассивный (ночной) с измерениями раз в 30 минут согласно образу жизни пациента [National High blood pressure education program, JNC 7, 2003]. Для анализа отбирались те протоколы, в которых завершенными считались не менее 80% измерений. Научный интерес представляли следующие показатели: средние значения систолического (САД), диастолического (ДАД),

пульсового АД (ПАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), как за весь период мониторингирования, так и пересчитанный отдельно на дневной и ночной период; индекс времени (ИВ) для 24-часового, дневного и ночного периода, вариабельность САД, ДАД, ПАД и ЧСС за соответствующий период измерений, суточный индекс (СИ).

5. ЭхоКГ выполнялась на базе отделения функциональной диагностики (рук. отделения д.м.н., проф. Соколов А.А.) на аппарате EnVisor С HD фирмы Philips (США) в М, В и доплер-режимах с использованием парастернального и апикального доступов и измерением толщины стенок ЛЖ (задняя стенка ЛЖ (ЗСЛЖ), МЖП) и размеров полостей предсердий и желудочков с определением их конечных систолических и диастолических объемов (КСО, КДО), подсчетом ММЛЖ и индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), изучением показателей диастолической функции ЛЖ (пик. Е, пик. А, Е/А), клапанного аппарата, локальной и глобальной сократительной функции миокарда, выходных трактов желудочков. Расчет ММЛЖ производился по формуле Devereux и Reichek (1977 г.): $\text{иммлж} = 1,04 \cdot [(\text{ЗСЛЖ} + \text{МЖП} + \text{КДР})^3 - (\text{КДР}^3)] - 13,6$, где МЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; КДР – конечный диастолический размер;

Формула для расчета ИММЛЖ: $\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / S \text{ тела м}^2$, где $S \text{ тела м}^2$ – площадь поверхности тела человека.

ГЛЖ документировалась при ЭхоКГ значениях ИММЛЖ у женщин $> 95 \text{ г/м}^2$, а у мужчин $> 115 \text{ г/м}^2$, что соответствует рекомендациям Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) от 2013 года [Guidelines 2013 ESH/ESC for the management of arterial hypertension, 2013].

6. Доплер-УЗИ почечных артерий выполнялось на базе отделения функциональной диагностики на всех стационарных этапах обследования и дополнительно через неделю после РД для исключения ранних послеоперационных осложнений на аппарате EnVisor С HD фирмы Philips (США).

7. МРТ сердца с контрастированием выполнялась в отделении рентгеновских и томографических методов диагностики (рук. отделения РИТМД д.м.н., проф. Усов В.Ю.) на высокопольном томографе Toshiba Vantage Titan 1,5T MRI System (Япония). Последовательно производилось исследование в T1-, T2-взвешенных режимах, а также кино-МРТ, контрастированная МРТ в T1- взвешенном спин-эхо режиме. T1-взвешенный режим осуществлялся с синхронизацией по ЭКГ на конец диастолы и толщина срезов составляла 7-8 мм по длинной и короткой осям ЛЖ. Параметрами для исследования в T1-взвешенном режиме явились: $\text{TR} = 420\text{--}570 \text{ мс}$, $\text{TE} = 20 \text{ мс}$, толщина среза 7–8 мм, проведение записи в матрицу 256×192 вокселей с размером вокселя $0,2 \times 0,2 \times 2 \text{ мм}$, время инверсии в режиме обратного восстановления (TI) в пределах 240–320 мс. Через 8–15 минут после болюсного внутривенного введения контрастного препарата-парамагнетика (омнискан 0,5 ммоль/мл) в дозировке 2 мл/10 кг массы тела производилось повторное выполнение магнитно-резонансного исследования в T1-взвешенном режиме.

Интерес представили следующие показатели: ММЛЖ по формуле R. B. Devereux и N. Reichek: $\text{ММЛЖ} = 1,04 \cdot [(\text{КДР} + \text{ТЗС ЛЖ} + \text{ТМЖП})^3 - (\text{КДР})^3] - 13,6$, где ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, КДР – конечно-диастолический размер, ТЗСЛЖ – толщина ЗСЛЖ, ТМЖП – толщина МЖП; общий объем включения контрастного препарата в миокард;

8. СМЭКГ выполнялось на аппарате Card(x)plore (Meditech, Венгрия) с регистрацией ЭКГ-событий с 3 каналов на базе отделения АГ. Продолжительность мониторингирования составляла 24 часа. Анализу были подвергнуты показатели вегетативного тонуса и

спектральной активности: MEAN, SDNN, SDNN-i, SDANN-i, rMSSD, PNN50, LF, HF и LF/HF [Макаров Л.М., 2000].

9. Определение концентрации меткатехоламинов в суточной моче на базе клинико-диагностической лаборатории ФГБНУ «НИИ Кардиологии» (руководитель – к.м.н., с.н.с. Суслова Т.Е.) на основании конкурентного иммуноферментного анализа с использованием тест-наборов ELISA (IBL, Гамбург). За нормативные показатели приняты значения для норметанефрина в диапазоне 30–440 мкг/сутки, а для метанефрина – 20–345 мкг/сутки, идентифицированные при обследовании группы предположительно здоровых людей [Wolthers B.G. et al., 1997; Wassel J. et al., 1999; Creses X. et al., 2004].

Ренальная денервации выполнялась на базе отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения ФГБНУ «НИИ Кардиологии» (зав. РХМДиЛ Баев А.Е.) с использованием бедренного артериального доступа. Для проведения РД использовался катетер Symplicity 6 F (компания Medtronic, США) и генератор радиочастотной энергии.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета прикладных программ “STATISTICA” ver. 10.0 for Windows. Для выявления типа распределения выборки среди всех полученных результатов использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Анализ был выстроен в соответствии с этапами – описательная часть, сравнительный анализ и корреляционный. При сравнительном анализе двух несвязанных групп, в случае правильного типа распределения, использовался параметрический метод проверки статистических гипотез (t-критерий Стьюдента), при неправильном типе распределения – непараметрические методы проверки, среди которых критерии Манна – Уитни, Колмогорова – Смирнова. В случаях сравнительного анализа двух зависимых групп по аналогичному принципу прибегали к использованию параметрического (t-критерия Стьюдента) и непараметрического метода с вычислением критерия Вилкоксона и критерия знаков. К использованию параметрического корреляционного анализа Пирсона прибегали в случае нормального типа распределения выборки, в противном случае, в качестве метода анализа избирался непараметрический метод Спирмена. Различия величин оценивались как достоверные при $p < 0,05$ [Реброва О.Ю., 2006].

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Измерение «офисного» АД и ЧСС было выполнено на всех этапах наблюдения. До проведения РД у 18 пациентов документирована 1 степень АГ (21,4%), у 40 – 2 степень АГ (47,6%), у 25 – 3 степень АГ (31,0%).

Под влиянием РД значения САД и ДАД снизились статистически значимо для всех периодов обследования, ЧСС - только через 6 месяцев наблюдения (таблица 2).

К 6 месяцам после РД уже у 29 (37,7%) пациентов удалось достичь целевого АД, у 32 (41,6%) пациентов – АГ 1 степени, у 11 (14,3%) пациентов – АГ 2 степени и у 5 (6,5%) пациентов сохранялась АГ 3 степени. К 12 месяцам наблюдения нормализованное САД регистрировалось уже у 30 (43,4%) пациентов, АГ 1 степени - у 28 (40,6%) пациентов, АГ 2 степени – у 8 (11,6%) пациентов и только у 3 (4,3%) сохранялась АГ 3 степени, что свидетельствует не только о прогрессивном снижении давления в течение года после РД, но и о значимом достижении целевых значений у 43,4% пациентов.

Средняя динамика значений АД относительно исхода к неделе наблюдения составила $31,2 \pm 24,7 / 15,6 \pm 16,8$ мм рт. ст., месяцу наблюдения $22,3 \pm 25,9 / 12,3 \pm 15,8$ мм рт.

ст., 6 месяцам $27,5 \pm 25,4 / 14,2 \pm 14,9$ мм рт. ст. и к году наблюдения $31,6 \pm 25,8 / 15,5 \pm 16,8$ мм рт. ст. (рисунок 1).

Таблица 2 – Показатели «офисного» АД и ЧСС на этапах наблюдения

Показатель	Оф. САД, мм рт. ст.	Оф. ДАД, мм рт. ст.	Оф. ЧСС, уд/мин.
Исход (n=84)	$175,3 \pm 22,1$	$100,4 \pm 16,1$	$71,1 \pm 9,9$
1 неделя (n=79) M $\pm$ SD, p	$145,4 \pm 16,0$, P<0,001	$85,3 \pm 13,4$, P<0,001	$69,3 \pm 9,8$, P=0,105
1 месяц (n=61) M $\pm$ SD, p	$152,4 \pm 18,8$, P<0,001	$87,7 \pm 15,5$, P<0,001	$72,2 \pm 8,9$, P=0,325
6 месяцев (n=77) M $\pm$ SD, p	$147,8 \pm 19,7$, P<0,001	$85,9 \pm 15,2$, P<0,001	$66,9 \pm 9,9$, P=0,005
12 месяцев (n=69) M $\pm$ SD, p	$144,0 \pm 17,8$, P<0,001	$84,9 \pm 13,1$, P<0,001	$68,3 \pm 10,1$, P=0,176
Примечание. Оф. САД – «офисное» систолическое АД; Оф. ДАД – «офисное» диастолическое АД; Оф. ЧСС – «офисная» ЧСС			

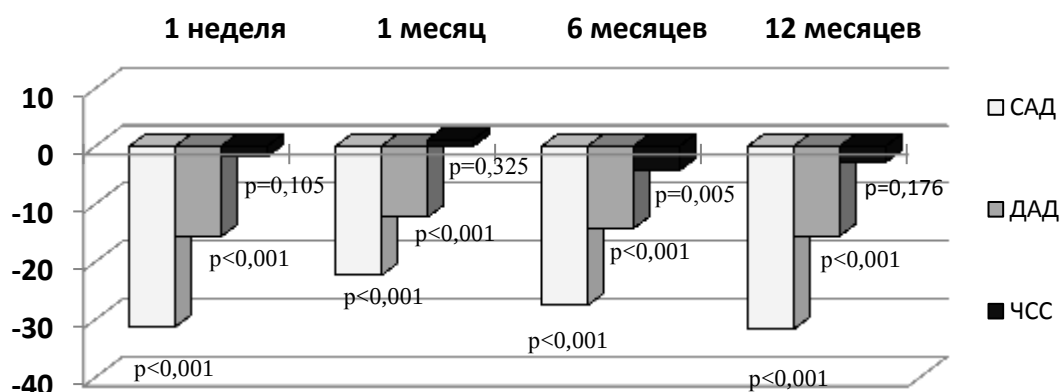


Рисунок 1 – Динамика «офисного» САД, ДАД и ЧСС за период наблюдения

Выполненное на заданных сроках наблюдения СМАД также отразило стойкое повышение АД относительно целевых значений и значимое снижение под влиянием РД. (рисунок 2). Так, при значительно более низких значениях суточного САД и ДАД по данным СМАД в исходе наблюдения пациентов относительно «офисных» измерений (для САД $160,9 \pm 19,4$ мм рт. ст. и $175,3 \pm 22,2$ мм рт. ст., $p < 0,001$; для ДАД $91,9 \pm 16,1$ мм рт. ст. и $100,4 \pm 16,2$ мм рт. ст., $p < 0,001$) значения суточных САД и ДАД через 6 и 12 месяцев наблюдения пациентов оказались практически равными «офисным» (через 6 месяцев САД $148,0 \pm 17,8$ мм рт. ст. и $147,9 \pm 19,8$ мм рт. ст., $p = 0,939$; ДАД $84,8 \pm 14,9$ мм рт. ст. и $86,1 \pm 15,2$ мм рт. ст., $p = 0,305$; через 12 месяцев САД $145,4 \pm 15,7$ мм рт. ст. и $143,6 \pm 18,4$ мм рт. ст., $p = 0,387$; ДАД $82,8 \pm 12,3$ мм рт. ст. и $84,9 \pm 13,1$ мм рт. ст., $p = 0,115$). САД, ДАД и ПАД снизилось статистически значимо по результатам измерения во все периоды СМАД на всех запланированных этапах наблюдения относительно исходных значений. При этом средняя динамика суточных значений АД относительно исхода нарастала от первого к 12-му месяцу наблюдений, составив к неделе наблюдения $11,9 \pm 16,9 / 5,6 \pm 11,8$ мм рт. ст., месяцу наблюдения $7,5 \pm 20,3 / 3,7 \pm 10,7$ мм рт. ст., 6 месяцам $13,3 \pm 17,4 / 7,6 \pm 9,9$ мм рт. ст. и к году наблюдения $14,3 \pm 19,1 / 9,1 \pm 15,9$ мм рт. ст. (рисунок 2).

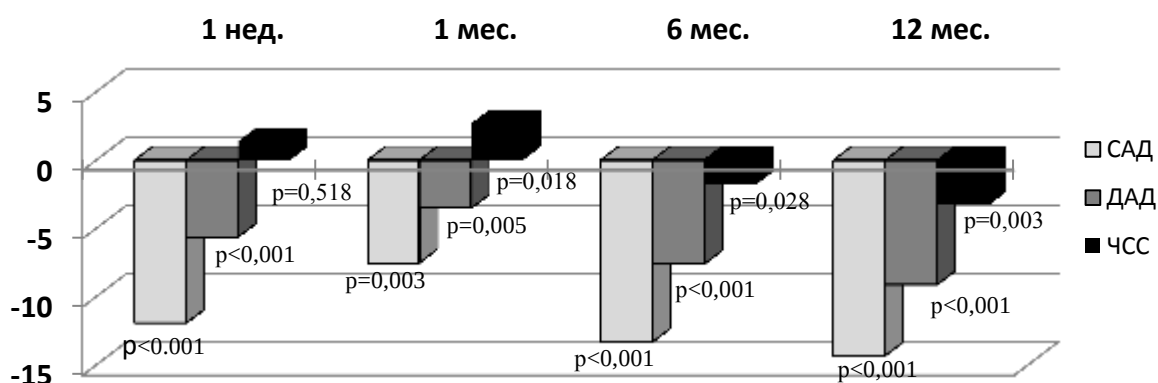


Рисунок 2 – Динамика суточных значений САД, ДАД и ЧСС

Вариабельность ДАД и ПАД для всех периодов измерений до РД не превышала общепринятых нормативных показателей. Вместе с тем, вариабельность САД незначительно выше нормы и составила для суточного периода $16,9 \pm 4,4$ мм рт. ст., а для дневного – $16,7 \pm 4,5$ мм рт. ст. При анализе целой группы по показателю вариабельности суточного САД отмечено прогрессивное уменьшение количества пациентов с высокими ее значениями с 54 человек (64,2%) в исходе наблюдения до 38 человек (51,4%) к 1 неделе, 1 месяцу – до 52 человек (76,5%), 6 месяцам – 47 человек (61,8%) и к году наблюдения до 32 человек (47,8%).

В зависимости от величины СИ выделены следующие группы пациентов, соответствующие типам суточных кривых АД: «dipper» – 25,3%, «non-dipper» – 50,6%, «night-picker» – 21,7%, «over-dipper» – 2,4%. Таким образом, нарушенный суточный ритм АД зарегистрирован у 74,7% пациентов. Под влиянием РД значения СИ не прерпели значимых изменений. Так, к 6 месяцам наблюдения зарегистрировано 79,2% пациентов с нарушенным суточным ритмом АД, а к 12 месяцам – 73,5% с уменьшением относительно исходных показателей пациентов с таким аномальным типом кривой, как «night-picker» (рисунок 3).

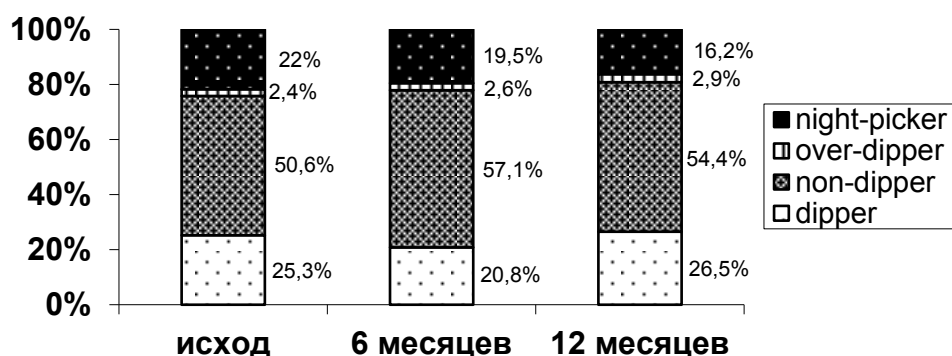


Рисунок 3 – Распределение пациентов по типам нарушения суточного ритма АД в динамике

У 100% обследованных до РД пациентов значения ВИ были значительно выше общепринятых нормативных и составили для САД за сутки $87,4 \pm 14,4\%$. Значения ВИ гипертензии после РД снизились существенно относительно исхода и статистически значимо во все периоды наблюдения, хотя и оставались значительно выше допустимых значений, как для САД, так и для ДАД даже к окончанию наблюдения (ВИ САД $69,5 \pm 26,2\%$, $p < 0,001$, ВИ ДАД и $41,4 \pm 32,2\%$, $p < 0,001$).

После РД отмечено снижение количества принимаемых антигипертензивных препаратов, однако, статистически незначимое. Так, при исходных показателях $4,0 \pm 1,1$, через 6 месяцев их количество составило $3,96 \pm 1,0$, а через 12 месяцев $3,92 \pm 0,95$.

Показатели эхокардиографии в группе пациентов с артериальной гипертонией, резистентной к медикаментозной терапии и их изменение под влиянием ренальной денервации

Проведенный анализ показателей ЭхоКГ исследования в группе пациентов ($n=84$), резистентных к медикаментозной терапии, выявил признаки ГЛЖ, характеризующиеся утолщением МЖП до $14,5 \pm 2,7$ мм и ЗСЛЖ до $13,3 \pm 2,2$ мм, массой миокарда $277,0 \pm 87,3$ г, ИММЛЖ $133,2 \pm 25,7$ г/м², превышающей ЭхоКГ норму для данного показателя. Анализ показателей ИММЛЖ установил, что распространенность ГЛЖ в целой группе до РД составила 84,5%, у 33 мужчин ($158,3 \pm 36,1$ г/м²) и 38 женщин ($124,2 \pm 24,6$ г/м²). В анализируемой группе пациентов среднестатистические показатели пиковых скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ, позднего трансмитрального потока, а также соотношение пиков скоростей трансмитрального потока соответствуют нарушению диастолической функции ЛЖ (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели ЭхоКГ у пациентов с АГ, резистентной к медикаментозной терапии, до проведения РД

Показатель	Исход (М $\pm$ SD)	6 месяцев $n=76$ М $\pm$ SD, р	12 месяцев $n=68$ М $\pm$ SD, р
ЛП, мм	42,1 $\pm$ 4,7	42,3 $\pm$ 5,7, P=0,639	43,1 $\pm$ 4,7, P=0,007
КДР, мм	48,0 $\pm$ 4,3	47,4 $\pm$ 3,9, P=0,265	47,4 $\pm$ 4,7, P=0,263
КСР, мм	30,4 $\pm$ 3,6	30,3 $\pm$ 3,2, P=0,780	29,9 $\pm$ 3,4, P=0,198
ФВ, %	66,4 $\pm$ 4,9	66,9 $\pm$ 5,9, P=0,393	67,4 $\pm$ 6,0, P=0,191
МЖП, мм	14,5 $\pm$ 2,7	14,3 $\pm$ 2,4, P=0,301	14,1 $\pm$ 2,0, P=0,167
ЗСЛЖ, мм	13,3 $\pm$ 2,2	13,1 $\pm$ 2,1, P=0,522	13,2 $\pm$ 2,0, P=0,770
Пик Е, см/с	63,6 $\pm$ 22,8	67,2 $\pm$ 21,4, P=0,181	64,4 $\pm$ 17,2, P=0,948
Пик А, см/с	74,4 $\pm$ 17,2	75,4 $\pm$ 19,0, P=0,312	77,7 $\pm$ 20,4, P=0,301
Е/А	0,88 $\pm$ 0,41	0,91 $\pm$ 0,36, P=0,387	0,85 $\pm$ 0,26, P=0,697
ММЛЖ, г	277,0 $\pm$ 87,3	266,9 $\pm$ 75,1, P=0,387	262,3 $\pm$ 65,6, P=0,091
ИММЛЖ, г/м ²	133,2 $\pm$ 35,7	130,2 $\pm$ 34,5, P=0,679	128,4 $\pm$ 28,4, P=0,209

Примечание. ЛП – левое предсердие; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; ФВ – фракция выброса; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; пик Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; пик А – пиковая скорость позднего трансмитрального потока; Е/А – соотношение пиков скоростей трансмитрального потока; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

После проведения РД снижение ИММЛЖ и ММЛЖ не достигло статистической значимости. Вместе с тем, через 6 месяцев после РД снижение ММЛЖ выявлено у 33 пациентов (43,4%), а к году наблюдения уже у 37 пациентов относительно исхода (54,4%). Показатели диастолической функции ЛЖ не претерпели значимых изменений в динамике наблюдения, тем не менее, через 6 месяцев улучшение диастолической функции отмечено у 20,3% больных, а через год у 35,8%.

На основании отсутствия ГЛЖ у 15,5% пациентов в исходе, анализ был дополнительно проведен в группе с наличием исходной ГЛЖ ($n=71$) и без нее ($n=13$). Регресс ГЛЖ при ее исходном наличии не вызывает сомнений. Статистически значимое снижение отмечено к году наблюдения по таким показателям как толщина МЖП ($14,6 \pm 2,7$ мм и $14,2 \pm 2,1$ мм, $p=0,049$), ИММЛЖ ($138,2 \pm 34,7$ г/м² и $130,6 \pm 29,4$ г/м², $p=0,020$) и ММЛЖ ($284,9 \pm 90,0$ г и $265,3 \pm 67,2$ г, $p=0,015$). Вместе с тем, через 12 месяцев после РД увеличивается ФВ с различиями, близкими к значимым ($66,2 \pm 4,9\%$ и $67,6 \pm 6,0\%$, $p=0,063$), снижается КСР ($30,7 \pm 3,6$ мм и $29,7 \pm 3,5$ мм, $p=0,054$). Дополнительно была посчитана динамика (Δ -дельта) для таких показателей как толщина МЖП, ЗСЛЖ, ММЛЖ и ИММЛЖ, которая была определена как разница между исходным значением и значением показателя в изучаемый период. Таким образом, у 71 пациента с исходной ГЛЖ Δ МЖП к году наблюдения увеличивалась статистически достоверно при сравнении с результатами через 6 месяцев ($0,14 \pm 1,39$ мм и $0,54 \pm 1,78$ мм, $p=0,028$), близко к достоверному значению по Δ ММЛЖ ($4,4 \pm 46,1$ г и $16,9 \pm 59,3$ г, $p=0,059$) и Δ ИММЛЖ ($1,2 \pm 22,6$ г/м² и $7,1 \pm 28,3$ г/м², $p=0,057$). Графическое представление результатов ЭхоКГ на этапах наблюдения в зависимости от наличия в исходе ГЛЖ отражено в рисунках 4–7.

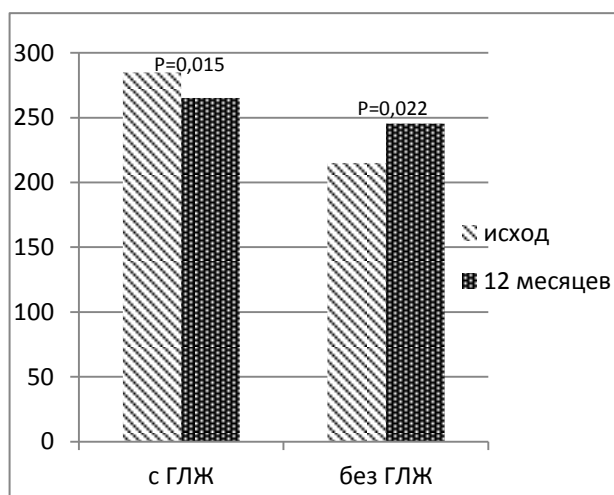


Рисунок 4 – Динамика ММЛЖ в группе с исходной ГЛЖ и без ГЛЖ

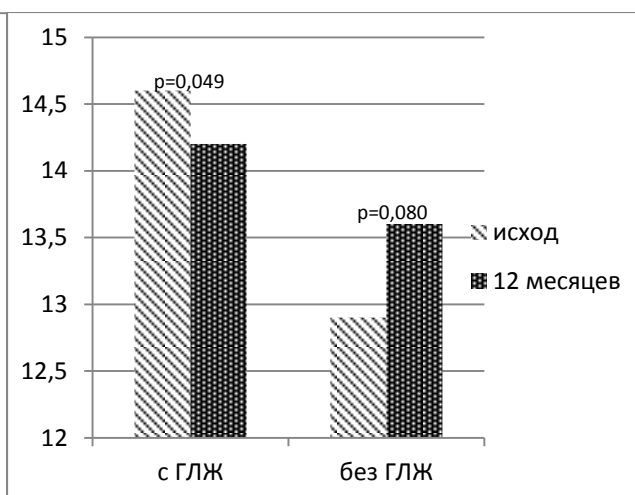


Рисунок 5 – Динамика МЖП в группе с исходной ГЛЖ и без ГЛЖ

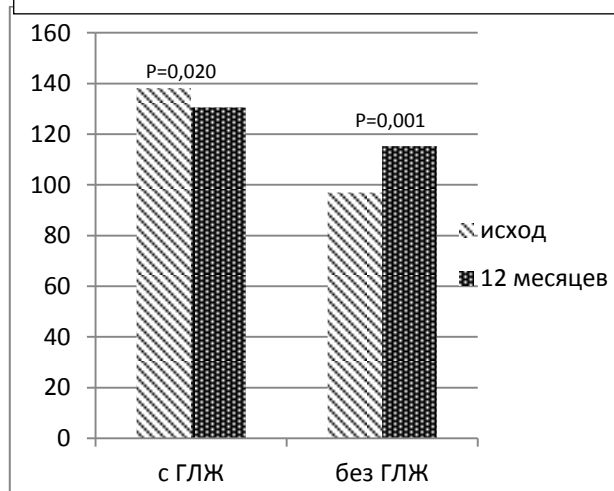


Рисунок 6 – Динамика ИММЛЖ в группе с исходной ГЛЖ и без ГЛЖ

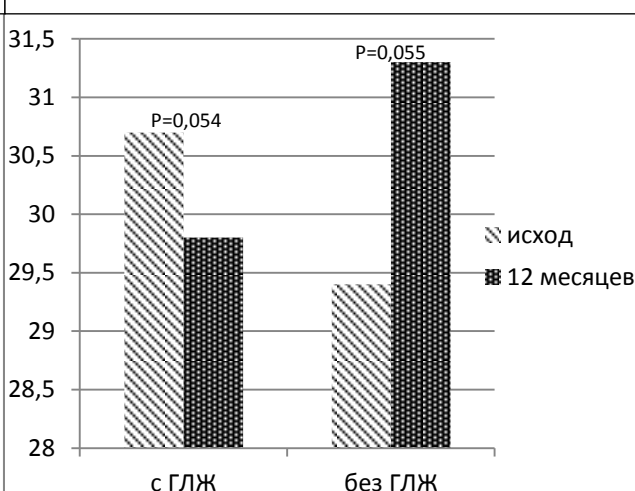


Рисунок 7 – Динамика КСР в группе с исходной ГЛЖ и без ГЛЖ

Интересно, что в группе пациентов без исходной ГЛЖ (N=13) проведение РД не только не сопровождается регрессом ремоделирования миокарда, но, более того, к году наблюдения приводит к увеличению ММЛЖ ($215,0 \pm 33,9$ г и $245,4 \pm 55,2$ г, $p=0,022$), ИММЛЖ ($97,0 \pm 7,3$ г/м² и $115,3 \pm 17,4$ г/м², $p=0,001$), возникновению тенденции к росту МЖП ($12,9 \pm 1,3$ мм и $13,6 \pm 1,7$ мм, $p=0,080$) и КСР ($29,4 \pm 2,1$ мм и $31,3 \pm 2,2$ мм, $p=0,055$). Изучение динамики показателей ЭхоКГ также подтверждает полученные данные, статистически достоверно для Δ ММЛЖ к 12 месяцам наблюдения против 6 месяцев ($-30,4 \pm 34,8$ г и $-11,5 \pm 48,9$ г, $p=0,039$) и Δ ИММЛЖ ($-13,9 \pm 15,4$ г/м² и $-4,5 \pm 22,2$ г/м², $p=0,031$), и близко к достоверному для Δ МЖП ($-0,73 \pm 1,17$ мм и $0,05 \pm 0,64$ мм, $p=0,078$) и Δ ЗСЛЖ ($-0,51 \pm 1,29$ мм и $-0,2 \pm 1,03$ мм, $p=0,092$).

Вместе с тем, в общей группе обследованных выявлены умеренные прямые влияния выраженности исходной ГЛЖ (ММЛЖ) на динамику ММЛЖ ($r=0,25$, $p=0,033$; $r=0,54$, $p<0,001$), МЖП ($r=0,36$, $p=0,001$; $r=0,41$, $p<0,001$) и ИММЛЖ ($r=0,22$, $p=0,058$; $r=0,53$, $p<0,001$) на всех этапах наблюдения.

Изучение показателей суточного мониторингирования электрокардиограммы в группе пациентов с артериальной гипертонией, резистентной к медикаментозной терапии, и их изменение под влиянием ренальной денервации

Исходные показатели СМЭКГ не имели каких-либо отклонений от нормы, тем не менее, через 6 месяцев после РД отмечено незначительное, однако, статистически значимое и близкое к значимому уровню различий через год после РД снижение показателей вариабельности ритма сердца относительно исходных значений для SDNN ms, SDANN-I ms через 6 месяцев. Показатели спектральной мощности не изменились в динамике наблюдения (таблица 4).

Таблица 4 – Показатели вариабельности ритма сердца и спектральной мощности в общей группе пациентов (n=24)

Показатель	Исход Me [LQ;UQ]	6 месяцев (N=24) Me [LQ;UQ], p	12 месяцев(N=21) Me [LQ;UQ], p
Mean ms	901,5 [798,5;1028,5]	916 [839;991], P=0,838	915,5 [821,5;976], P=0,190
SDNN ms	106 [96,5;137,5]	103 [85;135], P=0,025	109 [96,5;135,5], P=0,081
SDNN-I ms	44 [35,5;63]	42,5 [32;55], P=0,540	45 [34;58,5], P=0,190
SDANN-I ms	92,5 [84,5;130,5]	84 [73;114], P=0,012	108,5 [86;145], P=0,848
LF	55,5 [42,5;65]	23 [19;35], P=0,738	27 [18;38], P=0,823
HF	32,5 [29,5;46]	3 [1;8], P=0,379	3 [1;9], P=0,480
r-MSSD ms	23,5 [18;39,5]	59 [42;70], P=0,831	62 [45;68], P=0,663
pNN50 ms	3,5 [2;9,5]	38 [27;51], P=0,831	34,5 [29;48,5], P=0,663
LF/HF	1,6 [0,9;2,05]	1,8 [0,97;2,5], P=0,838	1,7 [1;2,3], P=0,465

Примечание. MEAN – среднее значение RR интервалов; SDNN – стандартное отклонение всех анализируемых RR интервалов; SDNN-i – среднее значение стандартных отклонений за 5 минутные периоды; SDANN-i – стандартное отклонение усредненных за 5 минут значений интервалов RR; rMSSD – квадратный корень суммы разностей последовательных интервалов RR; PNN50 – величина, характеризующая эпизоды различия последовательных интервалов RR более чем на 50 мс; LF – низкочастотный компонент спектра; HF – высокочастотный компонент спектра; LF/HF – частотное отношение

Изучение концентрации меткатехоламинов в суточной моче в группе пациентов с артериальной гипертонией, резистентной к медикаментозной терапии, и их изменение под влиянием ренальной денервации

Исходных отклонений при изучении концентрации меткатехоламинов в суточной моче выявлено не было. После проведения РД через 12 месяцев объем суточной мочи увеличился статистически достоверно по отношению к исходным значениям без значимых изменений концентрации меткатехоламинов (таблица 5).

Таблица 5 – Меткатехоламины и объем суточной мочи у пациентов с АГ, резистентной к медикаментозной терапии, до проведения РД (n=60)

Показатель	Me [LQ;UQ]	1 неделя (n=40) Me [LQ;UQ], p	6 месяцев (n=45) Me [LQ;UQ], p	1 год (n=36) Me [LQ;UQ], p
Метанефрины, мкг/сут	123,5 [80;176]	101 [69;194] p=0,503	127 [72;202], p=0,294	131 [84;174], p=0,826
Норметанефрины, мкг/сут	224 [140,4; 340,8]	274 [142;424], p=0,567	250 [155;386], p=0,379	282,5 [187;406], p=0,110
Объем суточной мочи, мл	1500 [1300; 1800]	1450 [1200;1900], p=0,678	1700 [1350;2150], p=0,140	1700 [1500;2200], p=0,030

Показатели магнитно-резонансного исследования сердца с контрастированием в группе пациентов с артериальной гипертонией, резистентной к медикаментозной терапии, и их динамика под влиянием ренальной денервации

До проведения РД 35 пациентам было выполнено МРТ исследование сердца с контрастированием. Средний возраст обследованных составил $55,7 \pm 8,5$ лет, стаж АГ $20,8 \pm 11,0$ лет, ИМТ $33,5 \pm 5,3$ кг/м². Среди 35 пациентов с резистентной АГ отсутствовала клиника ИБС, ни у одного не было выявлено гемодинамически значимого атеросклероза коронарных артерий, что было документировано путем коронароангиографии (КАГ) или мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий (МСКТ).

Анализ нативных изображений показал, что расчетная ММЛЖ, полученная по данным МР исследования меньше таковой при ЭхоКГ ($254,5 \pm 89,9$ г и $277,0 \pm 87,3$ г, $p=0,06$). Накопление парамагнетика было отмечено у 100% обследованных в исходе наблюдения. При этом накопление охватывало не более 1/3 толщины миокарда ЛЖ при отсутствии анамнестических указаний на перенесенный инфаркт миокарда или воспалительные изменения, которые могли быть причиной повреждения сердечной мышцы, а потому расценено как субклиническое (таблица 6). Через 6 месяцев после РД отмечена значимая положительная динамика относительно показателей исхода. Накопление парамагнетика было отмечено также у 100% больных, однако объем его включения значительно снизился относительно исхода и продолжал снижаться к году наблюдения. Вместе с тем, уже через 6 месяцев после РД отмечен регресс ММЛЖ, хотя и незначимый, продолжавшийся вплоть до окончания наблюдения, где его сравнение с исходом получило статистические различия. Анализ индексов ММЛЖ6/ММЛЖ и ММЛЖ12/ММЛЖ, отражающих степень снижения ГЛЖ в динамике наблюдения, также выявил нарастание регресса ГЛЖ к году наблюдения относительно 6-ти месячного этапа ($0,93$ [0,82; 1,02] и $0,90$ [0,71; 0,98], $P=0,055$).

Таблица 6 – Показатели МРТ сердца с контрастированием у пациентов с АГ, резистентной к медикаментозной терапии

Показатель	Исход n=35 Me [LQ;UQ]	6 месяцев n=33 Me [LQ;UQ]p	12 месяцев n=25 Me [LQ;UQ], p
Объем включения парамагнетика, см ³	2,1 [1,3; 3,2]	1,49; [0,98-2,09], P=0,031	1,23; [0,65-2,3], P=0,008
ММЛЖ, г	224,8 [177,2; 300]	219,3; [182,0-290,0], P=0,164	183,7; [157,7-241,3], p=0,008
Примечание. ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка			

Изучение связи гендерных и возрастных особенностей с выраженностью кардиопротективного эффекта ренальной денервации

С этой целью общая выборка пациентов, планируемых для РД, была поделена на 2 группы. Первую группу составили пациенты мужского пола (n=42), вторую – женского пола (n=42). При сопоставимом возрасте пациентов, исходных уровнях АД, как за суточный период, так и по «офисным» измерениям, количественное преобладание пациентов с регрессом ГЛЖ после РД отмечено среди лиц женского пола. Так, через 6 месяцев у 46% из них отмечался регресс ГЛЖ, а к 12 месяцам уже у 55,6%, в то время как у мужчин снижение было несколько меньшим и в эти же сроки соответствовало 42,1% и 51,5%.

Сравнительный анализ показателей ЭхоКГ отдельно в мужской и женской когорте после исключения пациентов без исходной ГЛЖ выявил следующие особенности: у мужчин прослеживается положительная динамика по показателям ИММЛЖ ($157,8 \pm 40,1$ г/м² и $143,7 \pm 33,7$ г/м², p=0,025), ММЛЖ ($334,4 \pm 90,2$ г и $301,9 \pm 71,3$ г, p=0,047), и МЖП ($15,8 \pm 2,6$ мм и $15,1 \pm 2,3$ мм, p=0,039) через 12 месяцев после РД, в то время как у пациентов женского пола уже через 6 месяцев отмечается отчетливая тенденция к улучшению диастолической функции, что отразилось в снижении КДР ($47,1 \pm 3,6$ мм и $46,3 \pm 2,7$ мм, p=0,079), увеличению пиковых скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ ($65,8 \pm 25,6$ см/с и $74,3 \pm 23,1$ см/с, p=0,073), позднего трансмитрального потока ($74,4 \pm 21,9$ см/с и $78,9 \pm 23,9$ см/с, p=0,053) через 6 месяцев после РД, с сохранением сокращения КДР ($47,3 \pm 3,7$ мм и $45,7 \pm 2,7$ мм, p=0,016), КСР ($29,3 \pm 3,6$ мм и $28 \pm 2,4$ мм, p=0,060) и тенденцией к приросту ФВ ($68,0 \pm 4,8\%$ и $70,0 \pm 5,6\%$, p=0,071) к окончанию наблюдения.

При включении в анализ возрастных ограничений и исключении пациентов без исходной ГЛЖ удалось установить, что у мужчин младше 55 лет регресс ГЛЖ через 12 месяцев после РД более выражен, чем у женщин той же возрастной категории. Это доказано при сравнении показателей Δ ММЛЖ ($56,3 \pm 86,4$ г и $11,1 \pm 39,0$ г, p=0,070) и Δ ИММЛЖ ($26,4 \pm 40,6$ г/м² и $4,1 \pm 19,2$ г/м², p=0,060) в изучаемых группах заданной возрастной категории.

Интересно, что, вместе с тем, мужчины младше 50 лет после проведения РД демонстрируют достоверно более убедительные результаты в отношении регресса ГЛЖ, чем лица того же пола старшей возрастной группы (таблица 7).

Если говорить о специфике кардиопротективного эффекта в зависимости от возрастной категории пациента, то следует отметить, что в целой группе больных, подвергнутых РД, лучший регресс ГЛЖ через 6 месяцев после лечения достигнут в младшей возрастной категории, а именно, у пациентов младше 60 лет (таблица 8).

К годовому этапу обследования различия ЭхоКГ данных в разных возрастных категориях утратили достоверность (таблица 8).

Таблица 7 – Сравнительный анализ динамики показателей ЭхоКГ у мужчин после РД до и после 50 лет

Показатель	< 50 лет	> 50 лет	P
ΔММЛЖ, г через 6 месяцев	46,0±89,7	-4,5±47,5	0,061
ΔИММЛЖ, г/м ² через 6 месяцев	19,2±40,4	-2,63±23,0	0,081
ΔММЛЖ, г через 12 месяцев	91,0±120,2	17,1±54,3	0,050
ΔИММЛЖ, г/м ² через 12 месяцев	42,2±56,6	7,0±24,2	0,043
Примечание. ΔММЛЖ – динамика массы миокарда левого желудочка; ΔИММЛЖ – динамика индекса массы миокарда левого желудочка			

Таблица 8 – Сравнительный анализ динамики показателей ЭхоКГ у пациентов после РД до и после 60 лет

Показатель	< 60 лет	> 60 лет	P
ΔММЛЖ, г через 6 месяцев	16,1±55,2	-13,3±34,8	0,025
ΔИММЛЖ, г/м ² через 6 месяцев	6,5±26,1	-7,5±17,7	0,027
ΔМЖП, мм через 6 месяцев	0,5±1,8	-0,3±1,0	0,034
ΔЗСЛЖ, мм через 6 месяцев	0,4±1,6	-0,3±0,9	0,090
Примечание. ΔММЛЖ – динамика массы миокарда левого желудочка; ΔИММЛЖ – динамика индекса массы миокарда левого желудочка; ΔМЖП – динамика размеров межжелудочковой перегородки; ΔЗСЛЖ – динамика размеров задней стенки левого желудочка			

При исключении пациентов без исходной ГЛЖ возраст определен как фактор, обратно пропорционально связанный с выраженностью регресса ГЛЖ. Обратная взаимосвязь определена для ΔММЛЖ ($r=-0,29$; $p=0,024$), ΔМЖП ($r=-0,20$; $p=0,016$), и ΔИММЛЖ ($r=-0,26$; $p=0,038$) через 6 месяцев, а также ΔММЛЖ ($r=-0,27$; $p=0,044$) и ΔИММЛЖ ($r=-0,27$; $p=0,044$) через 12 месяцев после проведения РД. Причем сохранение данных влияний наблюдается лишь в группе пациентов мужского пола и подтверждено для ΔММЛЖ ($r=-0,42$; $p=0,043$) и ΔИММЛЖ ($r=-0,43$; $p=0,035$) через 12 месяцев после РД. Через 6 месяцев влияние возраста у мужчин как фактора, определяющего регресс ремоделирования ЛЖ, было близким к значимому уровню различий для тех же показателей: ΔММЛЖ ($r=-0,36$; $p=0,058$) и ΔИММЛЖ ($r=-0,35$; $p=0,061$). При анализе в группе пациентов женского пола подобных взаимосвязей зарегистрировать не удалось.

Вместе с тем, и выраженность исходной ГЛЖ также напрямую определяет кардиопротективный эффект РД. Влияние значений ИММЛЖ и ММЛЖ до проведения РД на выраженность их регресса, а также толщины стенок ЛЖ определено как слабое и умеренное с сохранением значимости для групп обеих гендерных принадлежностей (таблица 9).

По данным МРТ сердца с контрастированием у пациентов младше 50 лет через 6 месяцев после РД выявлен достоверно лучший регресс ММЛЖ (0,81 [0,76; 0,83]; 0,97 [0,87; 1,05]; $p=0,004$), чем в старшей возрастной группе, что, в целом, не противоречит результатам ЭхоКГ анализа.

Таблица 9 – Корреляция между выраженностью исходной ГЛЖ и динамикой показателей ЭхоКГ после РД (при исключении пациентов без исходной ГЛЖ)

Показатель	ИММЛЖ исх.	ММЛЖ исх.
Δ ММЛЖ 6 мес, г	R=0,36; p=0,005	R=0,42; p=0,001
Δ МЖП 6 мес, мм	R=0,23; p=0,070	R=0,40; p=0,001
Δ ЗСЛЖ 6 мес, мм	R=0,11; p=0,375	R=0,32; p=0,011
Δ ИММЛЖ 6 мес, г/м ²	R=0,34; p=0,007	R=0,41; p=0,001
Δ ММЛЖ 12 мес, г	R=0,43; p=0,001	R=0,67; p<0,001
Δ МЖП 12 мес, мм	R=0,24; p=0,071	R=0,35; p=0,007
Δ ЗСЛЖ 12 мес, мм	R=0,06; p=0,672	R=0,23; p=0,074
Δ ИММЛЖ 12 мес, г/м ²	R=0,42; p=0,001	R=0,66; p<0,001
Примечание. Δ ММЛЖ – динамика массы миокарда левого желудочка; Δ ИММЛЖ – динамика индекса массы миокарда левого желудочка; Δ МЖП – динамика размеров межжелудочковой перегородки; Δ ЗСЛЖ – динамика размеров задней стенки левого желудочка		

При сравнении динамики ММЛЖ в 2 гендерных группах в разных возрастных категориях достоверные различия получены для возраста младше 55 лет через 6 месяцев после РД. В этой возрастной категории выявлено, что регресс ММЛЖ преобладает у мужчин (0,79 [0,76; 0,81]; 1,0 [0,92; 1,05]; p=0,022) (рисунок 8).

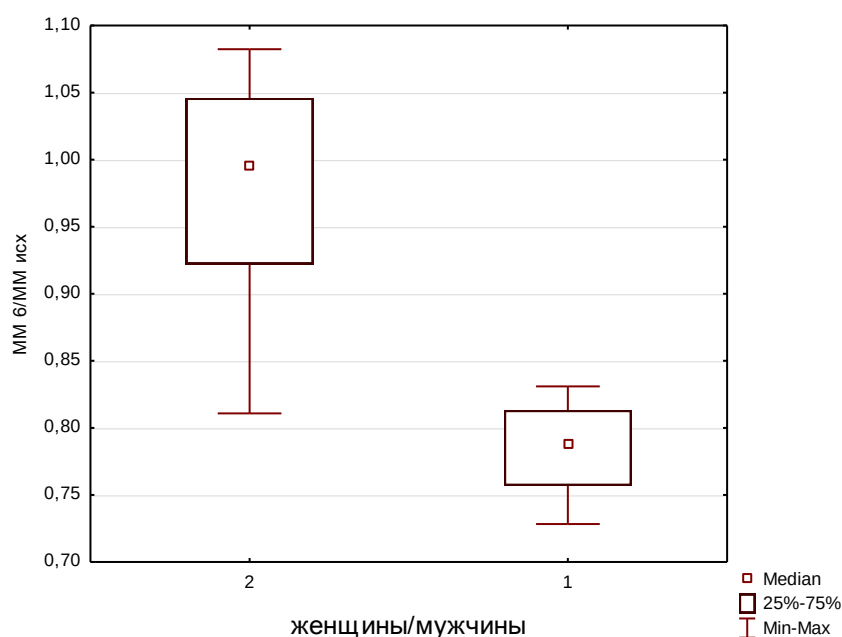


Рисунок 8 – Динамика ММЛЖ у мужчин и женщин младше 55 лет

У пациентов мужского пола уже через 6 месяцев в сравнении с исходными данными регистрируется отчетливый регресс ММЛЖ (295,7 г [235; 350]; 260,4 г [201,9; 325,1]; p=0,039) с сохранением значимости различий и к 12 месяцам после РД (295,7 г [235; 350]; 228,0 г [174,8; 275,9]; p=0,026), в то время как у женщин достоверных различий ни к 6, ни к 12 месяцам после РД отмечено не было (196,9 г [170,2; 283]; 165,9 г [144,7; 219,3]; p=0,096) (рисунок 9). Очевидно, что пациенты мужского пола достигают регресса ГЛЖ в более ранний период после инвазивного лечения, сохраняя

преимущество к окончанию наблюдения над пациентами женского пола по показателям регресса ремоделирования ЛЖ.

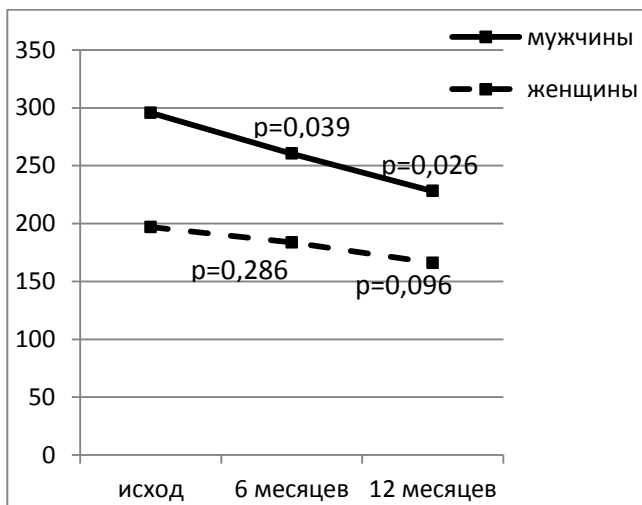


Рисунок 9 – Динамика ММЛЖ по данным МРТ сердца с контрастированием у мужчин и женщин после РД

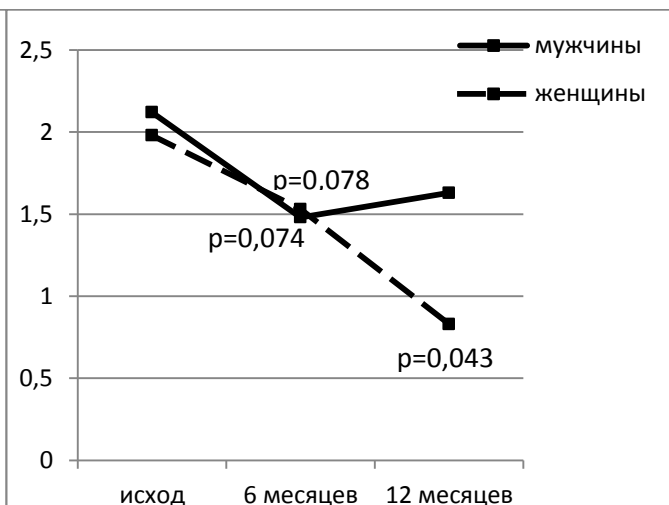


Рисунок 10 – Динамика объема включения парамагнетика по данным МРТ сердца с контрастированием у мужчин и женщин после РД

Анализируя регресс объема включения парамагнетика в миокард ЛЖ, удалось установить, что пациенты как мужского ($2,12 \text{ см}^3$ [1,52; 3,38]; $1,48 \text{ см}^3$ [1,09; 2,12]; $p=0,078$), так и женского пола ($1,98 \text{ см}^3$ [1,14; 2,79]; $1,53 \text{ см}^3$ [0,72; 1,82]; $p=0,074$) имеют близкие к значимым различия показателей через 6 месяцев после инвазивного лечения в сравнении с исходными данными. Однако, через 12 месяцев у женщин объем включения продолжал уменьшаться ($1,98 \text{ см}^3$ [1,14; 2,79]; $0,83 \text{ см}^3$ [0,64; 1,57]; $p=0,043$), в то время как у мужчин объем включения значительно не изменился (рисунок 10).

Отсутствие взаимосвязи регресса ММЛЖ и объема включения парамагнетика подтверждено и корреляционным анализом, где не удалось установить каких-либо влияний ни через 6 ($r=0,16$; $p=0,424$), ни через 12 месяцев после РД ($r=0,13$; $p=0,567$). Вместе с тем, величина включения парамагнетика в миокард в исходе наблюдения пациентов имеет отрицательные умеренные влияния на величину его регресса на всех сроках обследования после РД (таблица 10). Таким образом, степень миокардиального повреждения в исходе наблюдения прямо пропорционально определяет выраженность регресса объема включения парамагнетика в миокард после РД.

Таблица 10 – Корреляция между исходными значениями объема включения парамагнетика и его динамикой через 6 и 12 месяцев после РД

Показатель	V вкл.0
Vвкл.6/Vвкл.0	$R=-0,67$; $p<0,001$
Vвкл.12/Vвкл.0	$R=-0,46$; $p=0,020$

Примечание. Vвкл.6/Vвкл.0 – динамика объема включения парамагнетика через 6 месяцев; Vвкл.12/Vвкл.0 – динамика объема включения парамагнетика через 12 месяцев; Vвкл.0 – объем включения парамагнетика в миокард до ренальной денервации

Изучение связи степени снижения артериального давления после ренальной денервации с динамикой структурных изменений миокарда

На основании выраженности снижения АД были выделены 2 группы пациентов: 1 группа – нереспондеры с снижением «офисного» САД <10 мм рт. ст., 2 группа – респондеры с снижением «офисного» САД ≥ 10 мм рт. ст. По такому принципу прослежено количество пациентов с разными типами ответа на лечение на всех этапах. Так, через 1 неделю количество респондеров составило ($n=67$) – 84,8%, нереспондеров ($n=12$) – 15,2%, через 1 месяц – респондеры ($n=41$) – 67,2%, нереспондеры ($n=20$) – 32,8%, через 6 месяцев – респондеры ($n=59$) – 76,6%, нереспондеры ($n=18$) – 23,4% и через 12 месяцев – респондеры ($n=53$) – 76,8%, нереспондеры ($n=16$) – 23,2%.

Для изучения особенностей кардиальных изменений в зависимости от выраженности антигипертензивного эффекта был выполнен анализ ЭхоКГ данных в двух группах. Следует отметить, что при сравнительном анализе группы были сопоставимы по показателям ЭхоКГ, как до РД, так и на этапах обследования после ее проведения. Внутригрупповой анализ выявил изменения в общей группе нереспондеров и они коснулись только сокращения КДР ЛЖ через 6 месяцев при сравнении с исходными данными ($47,9 \pm 4,4$ мм и $47,0 \pm 4,1$ мм, $p=0,056$). Уменьшение КДР было статистически значимым при исключении пациентов без исходной ГЛЖ ($48,9 \pm 3,2$ мм и $47,9 \pm 3,3$ мм, $p=0,041$).

В группе респондеров изменения были более выраженными и, если в общей группе проявились лишь достоверным увеличением ФВ ЛЖ ($65,8 \pm 5,0\%$ и $67,7 \pm 5,2\%$, $p=0,032$), то при исключении пациентов без исходной ГЛЖ удалось выявить отчетливый регресс ремоделирования ЛЖ через год после РД. Выявлено сокращение толщины МЖП, а также регресс ИММЛЖ и ММЛЖ при сохранении улучшения сократительной функции ЛЖ через 6 ($65,8 \pm 5,1\%$ и $67,4 \pm 6,3\%$, $p=0,035$) и 12 месяцев ($65,6 \pm 5,1\%$ и $68,2 \pm 5,3\%$, $p<0,001$). Вышеперечисленные изменения оказались статистически значимые для всех перечисленных показателей, кроме МЖП, где уровень различий был близкий к значимому (таблица 11).

Таблица 11 – Динамика показателей ЭхоКГ в группе респондеров при исключении пациентов без исходной ГЛЖ

Показатель	Исход М $\pm$ SD	12 месяцев М $\pm$ SD	P
ММЛЖ, г	287,0 $\pm$ 93,8	261,4 $\pm$ 72,1	0,011
ИММЛЖ, г/м ²	139,0 $\pm$ 38,8	128,5 $\pm$ 32,0	0,007
МЖП, мм	14,6 $\pm$ 2,7	14,1 $\pm$ 2,3	0,053
КСР, мм	30,7 $\pm$ 4,0	29,3 $\pm$ 2,9	0,018
Примечание. ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; КСР – конечно-систолический размер			

Регресс ГЛЖ по данным ЭхоКГ определен как независимый от гипотензивного эффекта РД процесс. Связи не было установлено ни от исходных значений АД, ни от его динамики на этапах обследования.

По данным МРТ сердца с контрастированием, как ММЛЖ, так и объем включения парамагнетика значительно снижаются в динамике наблюдения в группе респондеров (таблица 12). Вместе с тем, у нереспондеров также отмечен регресс ГЛЖ через

6 месяцев. К году наблюдения, несмотря на продолжающееся снижение ММЛЖ, при сравнении с исходными данными статистической значимости выявить не удалось (таблица 12) (рисунок 11, 12).

Таблица 12 – Динамика показателей МРТ сердца с контрастированием у нереспондеров и респондеров после РД

	Показатель	Исход (Me [LQ;UQ])	6 месяцев (Me [LQ;UQ])	1 год (Me [LQ;UQ])
1 группа	Vвкл., см ³	2,04 [1,33;2,41]	1,49 [1,46;1,8] p=0,225	1,78 [1,23;2,3] p=0,235
	ММЛЖ, г	296,2 [224,8;357,6]	241,3 [218,8;290,4] p=0,046	236,9 [202,5;299,4] p=0,144
2 группа	Vвкл., см ³	1,99 [1,22;3,52]	1,53 [0,98;2,09] p=0,044	0,86 [0,59;2,93] p=0,052
	ММЛЖ, г	201,9 [174,3;295,2]	201,7 [176,8;296] p=0,038	174,8 [145,7;228,0] p=0,034
Примечание. Vвкл. – объем включения парамагнетика; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка				

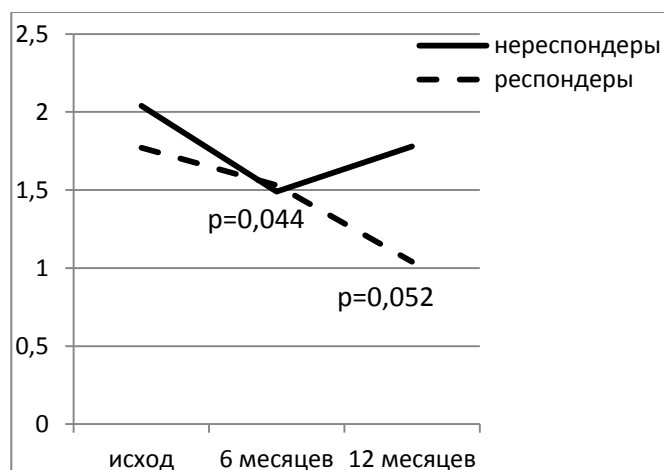


Рисунок 11 – Динамика объема включения парамагнетика после РД у нереспондеров и респондеров

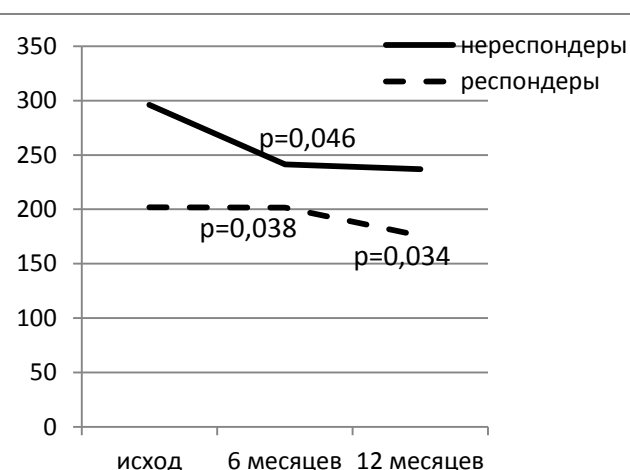


Рисунок 12 – Динамика ММЛЖ после РД по данным МРТ сердца у нереспондеров и респондеров

Проведенный корреляционный анализ отдельно в группах сравнения установил, что у респондеров имеется умеренная обратная связь динамики «офисного» САД через 12 месяцев после РД и динамики объема включения парамагнетика в одноименные сроки ($r=-0,52$, $p=0,034$) (рисунок 13). Таким образом, для респондеров выраженность снижения АД к окончанию наблюдения прямо пропорциональна регрессу включения парамагнетика в миокард. Подобных влияний не удалось установить для снижения ММЛЖ ни в одной из анализируемых групп.

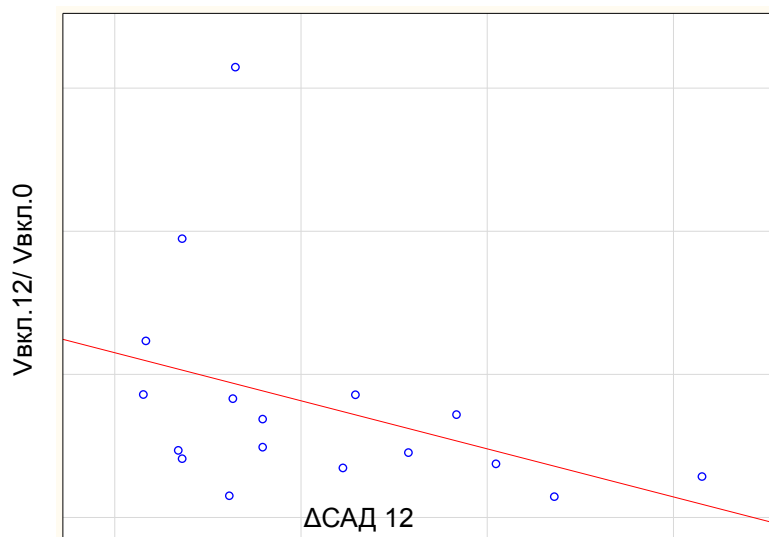


Рисунок 13 – Корреляция динамики «офисного» САД через 12 месяцев после РД и регресса объема включения парамагнетика в миокард в группе респондеров

Влияние вариабельности артериального давления на степень выраженности исходных кардиальных изменений и их динамику после ренальной денервации

При анализе целой группы по показателю вариабельности суточного САД удалось выделить группу пациентов с повышенной вариабельностью (более 15 мм рт. ст., $19,8 \pm 3,2$ мм рт. ст.) в количестве 55 человек (2 группа), и вариабельностью, соответствующей норме (менее 15 мм рт. ст., $n=28$), равной $12,8 \pm 1,7$ мм рт. ст. (1 группа). При этом в процессе динамического наблюдения отмечено, что количество пациентов с высокой вариабельностью САД за сутки неуклонно снижается и к году наблюдения составляет уже 32 человека ($19,3 \pm 2,9$ мм рт. ст.) против 35 человек с ее нормальными значениями ($12,9 \pm 1,7$ мм рт. ст.) (рисунок 14).

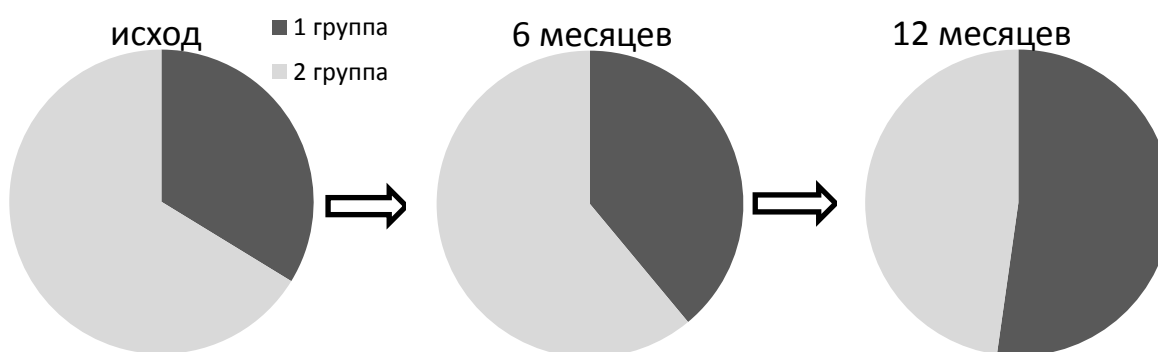


Рисунок 14 – Динамика количества пациентов с повышенной вариабельностью САД после РД

Отмечено, что пациенты группы высокой вариабельности АД демонстрируют большую толщину ЗСЛЖ ($12,6 \pm 1,6$ мм и $13,6 \pm 2,4$ мм, $p=0,041$) в исходе наблюдения, чем пациенты сравняемой группы. Вместе с тем, во второй группе отмечен больший регресс ГЛЖ, статистически значимый для показателей толщины стенок, ММЛЖ и ИММЛЖ через 6 месяцев и близкий к значимому уровню различий для толщины ЗСЛЖ через 12 месяцев после РД (таблица 13).

Таблица 13 – Сравнительная характеристика динамики показателей ЭхоКГ у пациентов с нормальной и повышенной вариабельностью САД

Показатель	1 группа M±SD	2 группа M±SD	P
ΔММЛЖ 6 мес, г	-13,4±39,4	10,3±52,5	0,046
ΔИММЛЖ 6 мес, г/м ²	-7,5±19,2	4,3±24,6	0,035
ΔМЖП 6 мес, мм	-0,3±1,2	0,4±1,6	0,035
ΔЗСЛЖ 6 мес, мм	-0,4±1,0	0,4±1,5	0,018
ΔММЛЖ 12 мес, г	2,8±47,5	17,2±65,2	0,351
ΔИММЛЖ 12 мес, г/м ²	-0,2±21,9	7,8±30,6	0,269
ΔМЖП 12 мес, мм	0,5±1,8	0,2±1,8	0,624
ΔЗСЛЖ 12 мес, мм	-0,5±1,4	0,2±1,5	0,050
Примечание. ΔММЛЖ – динамика массы миокарда левого желудочка; ΔИММЛЖ – динамика индекса массы миокарда левого желудочка; ΔМЖП – динамика размеров межжелудочковой перегородки; ΔЗСЛЖ – динамика размеров задней стенки левого желудочка			

У пациентов с высокой вариабельностью по данным внутригруппового анализа снижение ММЛЖ отмечается на всех сроках наблюдения. Однако статистическая значимость выявлена лишь при исключении пациентов без исходной ГЛЖ. В противном случае в общей группе пациентов регресс ГЛЖ носит близкий к значимому уровню различий характер. Помимо этого, прослеживается тенденция к снижению и других показателей, отражающих ГЛЖ. Среди них ИММЛЖ на всех этапах наблюдения и МЖП через 6 месяцев после РД (15,1±3,1 мм и 14,5±2,5 мм, p=0,079). Улучшение глобальной систолической функции ЛЖ также носило близкий к значимому уровню различий характер (66,4±5,2% и 68,2±5,7%, p=0,070) (таблица 14).

Таблица 14 – Сравнительный анализ показателей ЭхоКГ у пациентов с высокой вариабельностью в динамике наблюдения при исключении пациентов без исходной ГЛЖ

Показатель	Исход M±SD (n=47)	6 месяцев M±SD (n=40)	12 месяцев M±SD (n=39)
ИММЛЖ, г/м ²	143,2±35,3	136,0±35,8, p=0,069	132,5±31,1, p=0,055
ММЛЖ, г	296,6±96,6	276,0±80,1, p=0,036	268,1±71,4, p=0,029
Примечание. ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка			

Изменения в группе пациентов с нормальной вариабельностью оказались прямо противоположными. Через 6 месяцев после РД отмечено прогрессирование ГЛЖ, что отразилось в увеличении значений ММЛЖ и ИММЛЖ. Помимо того, увеличилась и толщина ЗСЛЖ. Несмотря на это, уже через 12 месяцев после РД значения вышеперечисленных показателей стали сопоставимы с исходными. Исключение составила толщина МЖП, значения которой стали заметно ниже исходных (14,4±2,0 мм и 13,6±1,2 мм, p=0,061) (таблица 15).

Таблица 15 – Сравнительный анализ показателей ЭхоКГ у пациентов с нормальной вариабельностью в динамике наблюдения при исключении пациентов без исходной ГЛЖ

Показатель	Исход M±SD (n=22)	6 месяцев M±SD (n=21)	p
ИММЛЖ, г/м ²	131,3±23,3	139,5±30,9	0,048
ММЛЖ, г	268,9±56,9	285,4±65,2	0,064
ЗСЛЖ, мм	12,8±1,7	13,2±1,6	0,028
Примечание. ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка			

Вместе с тем, и результаты МРТ сердца с контрастированием в целом не противоречат полученным выше данным. Несмотря на отсутствие межгрупповых различий, лучший и статистически значимый регресс патологических изменений отмечен во 2-й группе. Так, через 12 месяцев после РД как общий объем накопленного парамагнетика, так и ММЛЖ у пациентов с высокой вариабельностью значимо ниже исходного (таблица 17). В группе сравнения положительная динамика не коснулась ни одного из изучаемых показателей, значения которых остались сопоставимы с исходными на всех сроках обследования (таблица 16).

Таблица 16 – Динамика показателей МРТ сердца с контрастированием в 1 группе в динамике наблюдения

Показатель	Исход (Me [LQ;UQ]) (n=13)	6 месяцев (Me [LQ;UQ]) (n=12)	1 год (Me [LQ;UQ]) (n=9)
Вкл., см ³	2,41 [1,47;3,52]	1,55 [0,98;2,14] p=0,228	1,21 [0,65;2,32] p=0,182
ММЛЖ, г	287,0 [197,3;297,5]	210,6 [162,1;283,5] p=0,386	174,8 [144,7;287,0] p=0,505
Примечание. Вкл. – объем включения парамагнетика в миокард; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка			

Таблица 17 – Динамика показателей МРТ сердца с контрастированием во 2 группе в динамике наблюдения

Показатель	Исход (Me [LQ;UQ]) (n=22)	6 месяцев (Me [LQ;UQ]) (n=21)	1 год (Me [LQ;UQ]) (n=16)
Вкл., см ³	1,91 [1,14;2,76]	1,48 [0,96;1,70] p=0,121	1,36 [0,71;2,04] p=0,039
ММЛЖ, г	218,9 [176,3;327,9]	219,3 [182,0;290,4] p=0,383	185,7 [163,8;220,6] p=0,010
Примечание. Вкл. – объем включения парамагнетика в миокард; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка			

Выводы

1. У пациентов с резистентной артериальной гипертонией выявляется субклиническое повреждение миокарда, регрессирующее под влиянием ренальной денервации.

2. Степень снижения субклинического повреждения миокарда после ренальной денервации зависит от гипотензивной эффективности процедуры.

3. Регресс гипертрофии левого желудочка у пациентов с резистентной артериальной гипертонией не зависит от антигипертензивного эффекта ренальной денервации.

4. Под влиянием ренальной денервации регресс гипертрофии левого желудочка более выражен у мужчин, в то время как регресс субклинического повреждения миокарда более выражен у женщин.

5. Кардиопротективные эффекты ренальной денервации более выражены у пациентов с повышенной вариабельностью артериального давления.

Практические рекомендации

Для своевременной коррекции медикаментозной терапии, предупреждения риска развития кардиальных осложнений у пациентов с резистентной АГ целесообразно более широкое использование метода МРТ сердца с контрастированием.

Изолированный регресс гипертрофии левого желудочка следует расценивать как несомненно положительный эффект ренальной денервации, даже при отсутствии должного снижения артериального давления.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК

1. Рипп Т.М. Кардиопротективные возможности денервации почек при лечении резистентной гипертонии, поиск предикторов эффективности / Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рябова Т.М., Злобина М.В., Семке Г.В., Фальковская А.Ю., Ситкова Е.С., Личикаки В.А., Крылов А.Л. // Артериальная гипертензия. – 2014. – № 20(6). – С. 128–133.

2. Мочула О.В. Магнитно-резонансная томография с парамагнитным контрастированием в проспективной оценке субэндокардиального повреждения миокарда у пациентов с артериальной гипертонией, леченных методом радиочастотной абляции почечных артерий / Мочула О.В., Ситкова Е.С., Мордовин В.Ф., Богунецкий А.А., Лукьяненко П.И., Усов В.Ю. // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 62–67.

3. Пекарский С.Е. Симпатическая денервация почек: устранение эффекта «белого халата» / Пекарский С.Е., Баев А.Е., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Семке Г.В., Ситкова Е.С., Личикаки В.А., Крылов А.Л., Попов С.В. // Артериальная гипертензия. – 2014. – № 2. – С. 101–107.

4. Мордовин В.Ф. Использование современных медицинских технологий для диагностики и лечения больных артериальной гипертонией / Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Ситкова Е.С., Личикаки В.А., Трисс С.В. // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 29–35.

Материалы конференций

1. Рипп Т.М. Оценка безопасности и эффективности транскатетерной денервации почек по данным самоконтроля давления и ультразвуковых исследований / Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рябова Т.Р., Злобина М.В., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Винайкина У.А., Попов С.В., Карпов Р.С. // Кардиология: от науки – к практике : материалы Российского национального конгресса кардиологов. – СПб. – 2013. – С. 463.

2. Рипп Т.М. Контроль эффективности и безопасности симпатической денервации почек с использованием самоконтроля АД и УЗИ сердца и почек / Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рябова Т.Р., Злобина М.В., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Винайкина У.А., Попов С.В., Карпов Р.С. // Материалы V Съезда

кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирская наука – российской практике» совместно с межрегиональной научно-практической конференцией «Катетерные методы лечения резистентной артериальной гипертензии». – Барнаул. – 2013. – С. 200.

3. Пекарский С.Е. Ренальная денервация у пациентов с резистентной артериальной гипертензией: нарастание гипотензивного эффекта в течение 12 месяцев после вмешательства / С.Е. Пекарский, А.Е. Баев, В.Ф. Мордовин, Варваренко В.И., Крылов А.Л., Семке Г.В., Рипп Т.М., Ситкова Е.С., Личикаки В.А., Попов С.В. // Материалы V Съезда кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирская наука – российской практике» совместно с межрегиональной научно-практической конференцией «Катетерные методы лечения резистентной артериальной гипертензии». – Барнаул. – 2013. – С. 182.

4. Рипп Т.М. Симпатическая денервация почек, аспекты клинической безопасности у пациентов с резистентной гипертензией / Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Семке Г.В., Рябова Т.Р., Злобина М.В., Баев А.Е., Ситкова Е.С., Карпов Р.С. // III Международный форум кардиологов и терапевтов 24–26 марта 2014 г., г. Москва: Материалы форума // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – № 13. – С. 99.

5. Ситкова Е.С. Особенности вариабельности ритма сердца и эффективности ренальной денервации у больных с резистентной артериальной гипертензией / Ситкова Е.С., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Личикаки В.А., Баев А.Е., Мордовин В.Ф., Курлов И.О., Крылов А.Л., Попов С.В.] // Инновационные подходы к эффективному контролю артериальных гипертензий: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – Томск. – 2014. – С. 88–89.

6. Мочула, О.В. Контрастированная магнитно-резонансная томография сердца в проспективной оценке регресса субэндокардиального повреждения миокарда у пациентов с артериальной гипертензией при десимпатизации почечных артерий / О.В. Мочула, Е.С. Ситкова, А.Е. Баев, В.Ф. Мордовин, Т.М. Рипп, В.Ю. Усов // REJR. – 2014. – Т. 3, №2. – с.122-123.

7. Мочула, О.В. Количественная оценка магнитно-резонансной томографии сердца с отсроченным контрастированием и субэндокардиального повреждения миокарда у пациентов с артериальной гипертензией при десимпатизации почечных артерий / О.В. Мочула, Е.С. Ситкова, А.Е. Баев, В.Ф. Мордовин, В.Ю. Усов // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2014. – №2. – с. 66.

8. Мочула, О.В. Возможности контрастированной магнитно-резонансной томографии сердца в проспективной оценке регресса нетрансмурального повреждения миокарда у пациентов с артериальной гипертензией при десимпатизации почечных артерий / О.В. Мочула, Е.С. Ситкова, А.Е. Баев, В.Ф. Мордовин, В.Ю. Усов // Российский кардиологический журнал. – 2014. – №5(109). – с. 83.

9. Мочула О.В. Контрастированная МРТ сердца: количественная оценка аккумуляции парамагнетиков у пациентов резистентной артериальной гипертензией в динамике лечения методом радиочастотной абляции почечных артерий / О.В. Мочула, Е.С. Ситкова, А.Е. Баев, В.Ф. Мордовин, В.Ю. Усов // Материалы III Съезда врачей лучевой диагностики Сибирского федерального округа. – Красноярск, 2014 г. – с.85.

10. Мочула О.В. Количественная оценка аккумуляции парамагнетиков при субэндокардиальном повреждении миокарда у пациентов с резистентной артериальной гипертензией, леченных методом десимпатизации почечных артерий / О.В. Мочула, Е.С.

Ситкова, А.Е. Баев, В.Ф. Мордовин, Т.М. Рипп, В.Ю. Усов // Материалы Конгресса российской ассоциации радиологов. – Москва, 2014 г. – с. 263-265.

11. Мочула О.В. Контрастированная МРТ сердца в оценке повреждения миокарда при резистентной артериальной гипертензии в динамике лечения / О.В. Мочула, Е.С. Ситкова, А.Е. Баев, В.Ф. Мордовин, Т.М. Рипп, В.Ю. Усов // Материалы Невского радиологического форума. – Санкт-Петербург, 2015. – с.472-474

12. Ситкова Е.С. Изучение кардиопротективной эффективности ренальной денервации: магнитно-резонансная томография сердца или эхокардиография? / Ситкова Е.С., Мочула О.В., Баев А.Е., Крылов А.Л., Пекарский С.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Усов В.Ю. // Сборник тезисов XI Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия: от теории к практике». – Кемерово. – 2015. – С. 31.

13. Рипп Т.М. Резистентная гипертензия: органопротекция и предикторы эффективности ренальной денервации / Рипп Т.М., Рипп Е.Г., Мордовин В.Ф., Семке Г.В., Пекарский С.Е., Ситкова Е.С., Рябова Т.Р., Фальковская А.Ю. // Сборник тезисов XI Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия: от теории к практике». – Кемерово. – 2015. – С. 72.

14. Личикаки В.А. Влияние ренальной денервации на уровень артериального давления и выраженность гипертрофии левого желудочка у больных с резистентной гипертензией / Личикаки В.А., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Баев А.Е., Семке Г.В., Фальковская А.Ю., Рябова Т.Р., Ситкова Е.С. // Сборник тезисов XII ежегодного Всероссийского конгресса по артериальной гипертензии. – Москва. – 2016. – С. 19.

15. Рипп Т.М. Органопротективные эффекты эндоваскулярного лечения тяжелой гипертензии и поиск предикторов его эффективности / Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Семке Г.В., Пекарский С.Е., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Карпов Р.С. [и др.] // Сборник тезисов XII Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия 2016: итоги и перспективы». – М. – 2016. – С. 37.

16. Пекарский С.Е. Эндоваскулярная денервация сегментарных ветвей почечной артерии для лечения резистентной аг – рандомизированное контролируемое исследование эффективности и безопасности в сравнении с существующим методом симпатической денервации почек / Пекарский С.Е., Баев А.Е., Мордовин В.Ф., Семке Г.В., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Ситкова Е.С., Личикаки В.А., Зюбанова И.В. // Сборник тезисов XII ежегодного Всероссийского конгресса по артериальной гипертензии. – М. – 2016. – С. 62.

17. Pekarskiy S. Renal denervation by endocardial ablation system / Pekarskiy S., Baev A., Mordovin V., Ripp T., Semke G., Lichikaki V., Sitkova E., Krylov A., Popov S., Karpov R. // European Heart Journal. – 2013. – N 34 (Abstract Supplement). – P. 674.

18. Pekarskiy S. Endocardial ablation system for renal denervation: less demand to anatomy of renal arteries / Pekarskiy S., Baev A., Mordovin V., Ripp T., Semke G., Sitkova E., Lichikaki V., Krylov A., Popov S., Karpov R. // J. Hypertension. – 2014. – Vol. 32, e-Suppl. 1. – P. e.117.

19. Ripp T. Cardioprotective efficacy and search predictors the effectiveness of renal sympathetic denervation for treatmentresistant hypertension / Ripp T., Mordovin V., Pekarskiy S., Baev A., Sitkova E., Semke G., Vinaykina U., Falkovskaya A., Popov S. // J. of Hypertension. – 2015. – Vol. 33, e-Suppl. 1. – P. e.361.

20. Pekarskiy S. Distal renal denervation / Pekarskiy S., Baev A., Mordovin V., Semke G., Ripp T., Falkovskaya A., Sitkova E., Lichikaki V., Zubanova I., Kuzmichkina M.,

Popov S. // J. Hypertension. – 2016. – Vol. 34. – P. e251. – doi: 10.1097/01.hjh.0000500570.33038.e1.

Патенты

1. Патент на изобретение 2563449 Российская Федерация, МПК А 61 В 5/02. Способ отбора пациентов с медикаментозно-резистентной артериальной гипертензией для выполнения процедуры симпатической денервации почечных артерий / Рипп Т.М., Афанасьев С.А., Мордовин В.Ф., Баев А.Е., Реброва Н.В., Ситкова Е.С., Пекарский С.Е., Попов С.В., Семке Г.В., Цымбалюк Е.В. – Заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии». – № 2014151548/14 ; заявл. 18.12.14 ; опубл. 20.09.15, Бюл. № 26. – 8 с.

2. Патент на изобретение 2554212 Российская Федерация, МПК А 61 В/5055. Способ оценки эффективности радиочастотной абляции почечных артерий у больных с резистентной артериальной гипертензией / Мочула О.В., Ситкова Е.С., Мордовин В.Ф., Баев А.Е., Рипп Т.М., Усов В.Ю., Пекарский С.Е. – Заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии». – № 2014125672/14 ; заявл. 24.06.14 ; опубл. 27.06.15, Бюл. № 18. – 11 с.

Список используемых сокращений

АГ	– артериальная гипертоний
АД	– артериальное давление
ГБ	– гипертоническая болезнь
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ЗСЛЖ	– задняя стенка левого желудочка
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИВ	– индекс времени
ИММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	– индекс массы тела
КАГ	– коронароангиография
КДО	– конечно-диастолический объем
КДР	– конечно-дистолический размер
КСО	– конечно-систолический объем
КСР	– конечно-систолический размер
МЖП	– межжелудочковая перегородка
ММЛЖ	– масса миокарда левого желудочка
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
НРС	– нарушение ритма сердца
НТУ	– нарушение толерантности к углеводам
ОАГ	– отделение артериальных гипертоний
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОТ	– окружность талии
ПАД	– пульсовое артериальное давление
РД	– ренальная денервация
САД	– систолическое артериальное давление
СД	– сахарный диабет
СИ	– суточный индекс
СМАД	– суточное мониторирование артериального давления
СМЭКГ	– суточное мониторирование электрокардиограммы
ССЗ	– сердечно-сосудистое заболевание
ССС	– сердечно-сосудистая система
ФВ	– фракция выброса
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография

Научное издание

Ситкова Екатерина Сергеевна

«Влияние ренальной денервации на динамику структурно-функциональных изменений сердца у больных с резистентной артериальной гипертонией»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Тираж 100 экз. Заказ .

Томский государственный университет
систем управления и радиоэлектроники.

634050, г. Томск, пр. Ленина, 40.

Тел. (3822) 533018.