Российский кардиологический журнал 2021;26(4):4006
doi:10.15829/1560-4071-2021-4006
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Отдаленные результаты ренальной денервации и их половые особенности: данные трехлетнего наблюдения

Зюбанова И. В., Мордовин В. Ф., Фальковская А. Ю., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Манукян М. А., Личикаки В. А., Гусакова А. М., Рябова Т. Р., Баев А. Е.

Цель. Изучить отдаленные, до трех лет, результаты ренальной денервации (РДН) с оценкой динамики артериального давления (АД), выраженности поражения органов-мишеней и уровней про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ) с учетом половых особенностей.

Материал и методы. Обследованы 42 пациента с РАГ исходно, через 1, 2 и 3 года после РДН на фоне стабильной антигипертензивной терапии. Выполнено суточное мониторирование АД, эхокардиография, определение уровня креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), определение ряда цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-1β, -6, -10, фактор некроза опухолей-α).

Результаты. Наблюдалось стойкое снижение АД у мужчин и женщин в течение трех лет по сравнению с исходным уровнем в среднем на 17 [4; 31]/10 [0; 18] мм рт.ст. (p<0,05). Снижение вариабельности с 17,9±5,1 до 15,2±3,6 мм рт.ст. наблюдалось преимущественно за счет женщин, а уменьшение массы миокарда левого желудочка с 250,4±64,0 до 229,3±61,9 г преимущественно за счет мужчин. Уровень креатинина без динамики, рСКФ снизилась с 78,8±16,1 до 74,5±20,3 мл/мин/1,73 м^2 за 3 года, средние темпы снижения рСКФ составили 1,4 мл/мин/1,73 м^2 в год. Все исследуемые цитокины имели тенденцию к снижению независимо от пола: фактор некроза опухолей-α — с 2,1 [1,2; 7,7] до 2,1 [1,7; 2,6] пг/мл (p=0,022); ИЛ-1β — с 2,2 [1,5; 2,4] до 1,6 [1,1; 1,5] пг/мл (p=0,034); ИЛ-6 — с 3,8 [1,6; 4,9] до 2,8 [1,8; 3,0] пг/мл (p>0,05), ИЛ-10 — с 5,8 [3,2; 8,2] до 2,8 [2,6; 2,9] пг/мл (p<0,001), коррелируя с динамикой ИЛ-6.

Заключение. Через 3 года после РДН сохраняется стойкое снижение среднесуточного АД, не зависящее от пола. У женщин наблюдается более выраженное снижение вариабельности АД, а у мужчин — регресс массы миокарда левого желудочка. Значимого снижения рСКФ в отдаленном периоде не происходит. Снижение провоспалительных цитокинов сохраняется, а в ряде случаев становится более выраженным в течение трех лет после РДН.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, ренальная денервация, органопротекция, провоспалительные цитокины.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: NCT02667912, NCT01499810 (ClinicalTrials.gov).

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Зюбанова И. В.* — к.м.н., м.н.с. отделения артериальных гипертоний, ORCID: 0000-0001-6995-9875, Мордовин В. Ф. — д.м.н., профессор, в.н.с. отделения артериальных гипертоний, ORCID: 0000-0002-2238-4573, Фальковская А. Ю. — к.м.н., и.о. руководителя отделения артериальных гипертоний, ORCID: 0000-0002-5638-3034, Пекарский С. Е. — д.м.н., в.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-4008-4021, Рипп Т. М. — д.м.н., в.н.с. отделения артериальных гипертоний, ORCID: 0000-0001-5898-0361, Манукян М. А. — м.н.с. отделения артериальных гипертоний, ORCID: 0000-0003-3577-1895, Личикаки В. А. — к.м.н., н.с. отделения артериальных гипертоний, ORCID: 0000-0003-4066-869X, Гусакова А. М. — к.ф.н., н.с. клинико-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0002-3147-3025, Рябова Т. Р. — к.м.н., с.н.с. отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001- 8573-5695, Баев А. Е. — к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-8163-1618.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): zyubanovaiv@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИЛ — интерлейкин, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, РАГ — резистентная артериальная гипертензия, РДН — ренальная денервация, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 09.07.2020
Рецензия получена 10.08.2020
Принята к публикации 10.10.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Зюбанова И. В., Мордовин В. Ф., Фальковская А. Ю., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Манукян М. А., Личикаки В. А., Гусакова А. М., Рябова Т. Р., Баев А. Е. Отдаленные результаты ренальной денервации и их половые особенности: данные трехлетнего наблюдения. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4006. doi:10.15829/1560-4071-2021-4006

Long-term outcomes of renal denervation and related sex characteristics: data from a three-year follow-up

Zyubanova I. V., Mordovin V. F., Falkovskaya A. Yu., Pekarsky S. E., Ripp T. M., Manukyan M. A., Lichikaki V. A., Gusakova A. M., Ryabova T. R., Baev A. E.

Aim. To study the long-term outcomes of renal denervation (RDN) within 3-year follow-up with an assessment of blood pressure (BP) changes, the severity of target organ damage and the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with resistant hypertension (RH), taking into account sex characteristics.

Material and methods. A total of 42 patients with RH were examined at baseline, 1, 2, and 3 years after RDN on the background of antihypertensive therapy. Twenty-four-hour BP monitoring, echocardiography, assessment of creatinine level and estimated glomerular filtration rate (eGFR), as well as determination of some cytokines (interleukin (IL)-1β, 6, 10, tumor necrosis factor-α) were performed.

Results. There was a persistent BP decrease in men and women for three years compared with the initial level by an average of 17 [4; 31]/10 [0; 18] mm Hg (p<0,05). Decrease in BP variability from 17,9±5,1 to 15,2±3,6 mm Hg was observed mainly by means of women, while the decrease in left ventricular mass from 250,4±64,0 to 229,3±61,9 g was mainly by means of men. Creatinine level was unchanged, while eGFR decreased from 78,8±16,1 to 74,5±20,3 ml/min/1,73 m^2 over 3 years; the mean eGFR decline was 1,4 ml/min/1,73 m^2 in year. All studied cytokines tended to decrease regardless of sex: tumor necrosis factor-α — from 2,1 [1,2; 7,7] to 2,1 [1,7; 2,6] pg/ml (p=0,022); IL-1β — from 2,2 [1,5; 2,4] to 1,6 [1,1; 1,5] pg/ml (p=0,034); IL-6 — from 3,8 [1,6; 4,9] to 2,8 [1,8;

3,0] pg/ml (p>0,05), IL-10 — from 5,8 [3,2; 8,2] to 2,8 [2,6; 2,9] pg/ml (p=0,000), correlating with IL-6 dynamics.

Conclusion. Three years after RDN, there is a persistent decrease in mean 24-hour BP, regardless of sex. In women, a more pronounced BP variability decrease is observed, while in men — regression of left ventricular mass. There is no significant decrease in eGFR in the long-term period. The decrease in proinflammatory cytokines maintains, and in some cases becomes more pronounced within three years after RDN.

Keywords: resistant hypertension, renal denervation, organ protection, proinflammatory cytokines.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: NCT02667912, NCT01499810 (ClinicalTrials.gov).

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Zyubanova I. V.* ORCID: 0000-0001-6995-9875, Mordovin V. F. ORCID: 0000-0002-2238-4573, Falkovskaya A. Yu. ORCID: 0000-0002-5638-3034, Pekarsky S. E. ORCID: 0000-0002-4008-4021, Ripp T. M. ORCID: 0000-0001-5898-0361, Manukyan M. A. ORCID: 0000-0003-3577-1895, Lichikaki V. A. ORCID: 0000-0003-4066-869X, Gusakova A. M. ORCID: 0000-0002-3147-3025, Ryabova T. R. ORCID: 0000-0001- 8573-5695, Baev A. E. ORCID: 0000-0002-8163-1618.

*Corresponding author:
zyubanovaiv@mail.ru

Received: 09.07.2020 **Revision Received:** 10.08.2020 **Accepted:** 10.10.2020

For citation: Zyubanova I. V., Mordovin V. F., Falkovskaya A. Yu., Pekarsky S. E., Ripp T. M., Manukyan M. A., Lichikaki V. A., Gusakova A. M., Ryabova T. R., Baev A. E. Long-term outcomes of renal denervation and related sex characteristics: data from a three-year follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4006. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4006

Как известно, артериальная гипертензия (АГ) является основным фактором риска сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений, а ее распространённость достигает масштабов пандемии, составляя 30-45% взрослого населения. Риск развития осложнений напрямую взаимосвязан с уровнем артериального давления (АД) [1], поэтому на сегодняшний день все острее встает проблема недостаточной эффективности фармакотерапии и развития резистентных форм заболевания. На этом фоне широко стали изучаться инвазивные методы лечения АГ, наибольшее распространение из которых получила ренальная денервация (РДН). Данный метод рассматривался в основном как дополнительный для лечения пациентов, уже получавших комбинацию антигипертензивных препаратов, хотя и в единичных исследованиях у лиц без терапии также доказал свою эффективность и безопасность [2].

К настоящему времени опубликовано достаточно много данных об эффектах РДН, возможных механизмах их реализации и способах прогнозирования. Однако для более широкого применения метода необходимо изучение отдаленных результатов вмешательства, получение сведений о сохранении терапевтического действия и отсутствии отдаленных осложнений.

Целью данного исследования стало изучение отдаленных, до трех лет, результатов РДН с оценкой динамики АД, выраженности поражения органов-мишеней, а также уровней про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ) с учетом половых особенностей.

Материал и методы

В настоящий раздел исследования вошли 42 пациента, наблюдавшиеся в НИИ Кардиологии Томского НИМЦ в рамках научной темы “Разработка и внедрение новых методов диагностики и лечения пациентов с артериальной гипертонией и высоким риском осложнений” (№ госрегистрации: АААА-А17-117052310076-7 от 23.05.2017), прошедшие трехлетний этап наблюдения, и которым было выполнено определение биохимических маркеров. Исследование выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации, зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov под номерами NCT02667912 и NCT01499810, одобрено локальным Этическим комитетом. Перед включением в исследование каждый пациент подписал форму информированного согласия.

В исследование включались мужчины (n=15) и женщины (n=27) до 80 лет с эссенциальной АГ II или III стадии, резистентной к медикаментозному лечению, с уровнем АД 140/90 мм рт.ст. и выше на фоне приема трех и более антигипертензивных препаратов, один из которых диуретик.

Исключались пациенты с симптоматической АГ, малым диаметром либо распространенным поражением почечной артерии, хронической болезнью почек (ХБП) 4-5 стадии, высоким риском осложнений вмешательства вследствие тяжелых сопутствующих заболеваний или состояний. Критериями досрочного исключения были нарушение протокола и отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Каждый пациент получал индивидуально подобранную схему антигипертензивных препаратов в количестве трех и более в максимально переносимых дозах, в 100% случаев включавшую диуретик. Приверженность к лечению оценивалась со слов пациента.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Исходно различия в группах мужчин и женщин наблюдались по среднему значению индекса массы тела, который был выше у женщин, что соответствует общей тенденции в российской популяции [3, 4],

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Все пациенты, n=42	Мужчины, n=15	Женщины, n=27	p
Возраст, лет (M±SD)	57,2±7,9	57,1±6,0	57,3±8,9	0,950
Стаж АГ, лет (M±SD)	23,0±11,1	24,3±9,3	22,2±12,1	0,554
Количество антигипертензивных препаратов (M±SD)	4,0±0,9	3,7±0,8	4,2±0,9	0,077
ГЛЖ (n, %)	38 (90,5%)	13 (86,7%)	25 (92,6%)	0,888
ММЛЖ, г/м^2 (M±SD)	251,9±64,1	300,4±77,1	225,0±34,3	0,000
Индекс массы тела (M±SD)	34,5±5,5	31,3±4,7	36,2±5,2	0,004
Сахарный диабет 2 типа (n, %)	19 (45,2%)	5 (33,3%)	14 (51,9%)	0,469
ИБС (n, %)	23 (54,8%)	7 (46,7%)	16 (59,3%)	0,667
Инфаркт миокарда/реваскуляризация в анамнезе (n, %)	7 (16,7%)	3 (20,0%)	4 (14,8%)	0,717
ОНМК в анамнезе (n, %)	5 (11,9%)	1 (6,7%)	4 (14,8%)	0,483
рСКФ, мл/мин/1,73 м^2 (M±SD)	78,8±16,1	80,3±17,8	78,0±16,2	0,692
Параметры суточного мониторирования АД				
САД-24, мм рт.ст. (M±SD)	160,2±16,6	156,7±12,4	161,6±18,4	0,367
ДАД-24, мм рт.ст. (M±SD)	88,0±13,4	91,2±12,3	86,3±14,4	0,259
Вариабельность САД-24, мм рт.ст. (M±SD)	17,9±5,1	15,5±4,5	19,3±5,0	0,018

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД-24 — среднесуточное диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации (CKD-EPI), САД-24 — среднесуточное систолическое артериальное давление, p — уровень статистической значимости для сравнения мужчин и женщин.

а также, закономерно, по средней массе миокарда левого желудочка (ММЛЖ). Вместе с тем процент пациентов, имевших исходную гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), среди мужчин и женщин не отличался. Критерием ГЛЖ принималось эхокардиографическое значение индекса ММЛЖ >95 г/м^2 у женщин и >115 г/м^2 у мужчин. Также наблюдались исходные различия вариабельности систолического АД (САД): у женщин она была выше.

РДН выполнялась в рентгеноперационной НИИ кардиологи (г. Томск) эндокардиальным катетером MarinR 5F либо системой Symplicity Flex 4F (Medtronic).

Клинико-лабораторное обследование проводилось исходно, через 1, 2 и 3 года после оперативного лечения. Суточное мониторирование АД (СМАД) выполнялось системой автоматического измерения АВРМ-04 (Meditech, Венгрия), основанной на осциллометрическом методе. Стандартное эхокардиографическое исследование (двухмерная- и допплер-эхокардиография) выполнялось на ультразвуковой системе экспертного класса iE33 (Philips, США) в соответствии со стандартным протоколом с использованием парастернального и апикального доступов.

Скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) рассчитывалась по формуле CKD-EPI с использованием значения уровня креатинина, полученного в клинической лаборатории. Количественное определение биохимических маркеров выполнялось методом иммуноферментного анализа диагностическими тест-системами ЗАО “Вектор-Бест” (Россия). После взятия крови из вены ее центрифугировали, плазму замораживали и хранили при -70° С до проведения окончательного анализа. Перед забором крови у пациентов исключались островоспалительные процессы путем оценки уровня лейкоцитов крови, скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка. Исключался прием препаратов, потенциально влияющих на интенсивность воспаления.

Статистическая обработка производилась в программе STATISTICA 10.0. Гипотеза о гауссовом распределении проверялась критерием Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения выборки данные представлялись в виде среднего значения со среднеквадратичным отклонением (M±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 Уилкоксона. При анализе качественных данных применяли анализ таблиц сопряженности (хи-квадрат Пирсона). Оценка корреляционных связей осуществлялась с использованием параметрического корреляционного коэффициента Пирсона и непараметрического коэффициента Спирмена. Различия величин оценивались как значимые при $p<0,05$.

Первичной конечной точкой оценки эффективности РДН являлось снижение уровня среднесуточного САД; в качестве вторичных конечных точек

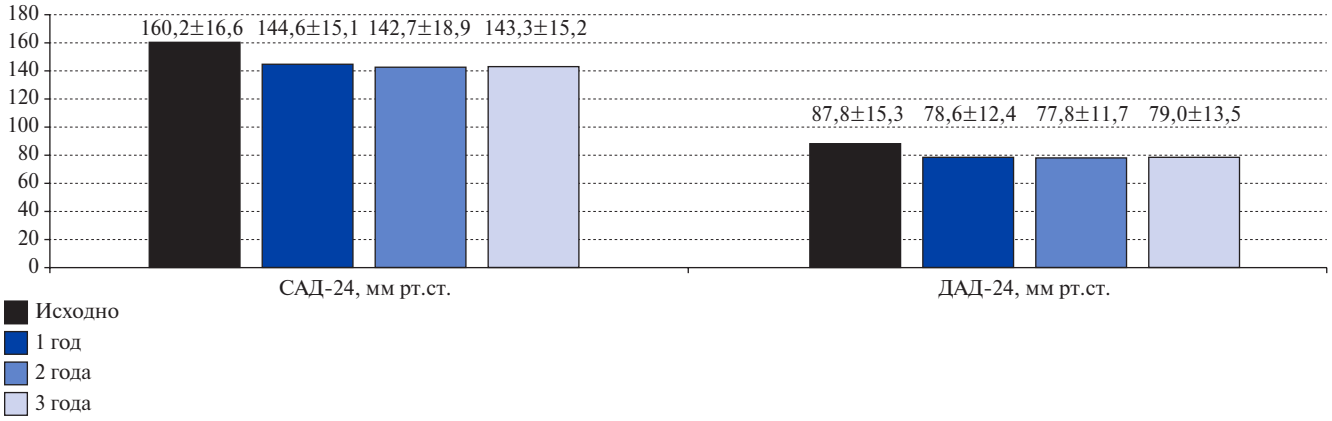

Рис. 1. Динамика АД после РДН (M±SD).
Сокращения: ДАД-24 — среднесуточное диастолическое артериальное давление, САД-24 — среднесуточное систолическое артериальное давление.

Таблица 2

Изменения параметров СМАД после РДН (M±SD)

Показатель, мм рт.ст.	Пол	Исходно	1 год	2 года	3 года
САД-24	М	157,5±12,5	146,6±15,3 p=0,035	141,5±11,0 p=0,002	142,9±14,0 p=0,014
	Ж	161,6±18,4	143,5±15,2 p=0,000	143,4±22,3 p=0,000	143,5±20,3 p=0,000
ДАД-24	М	90,8±11,6	83,5±10,1 p=0,020	82,1±9,5 p=0,000	82,6±11,9 p=0,017
	Ж	86,3±14,4	76,0±12,6 p=0,000	75,4±12,2 p=0,000	77,0±14,0 p=0,000
Вариабельность САД-24	М	15,4±4,7	15,4±4,6 p=0,953	13,9±3,8 p=0,211	13,4±2,4 p=0,121
	Ж	19,3±4,9	17,3±3,5 p=0,101	16,6±3,6 p=0,018	16,3±3,7 p=0,012

Сокращения: ДАД-24 — среднесуточное диастолическое артериальное давление, Ж — женщины, М — мужчины, САД-24 — среднесуточное систолическое артериальное давление, p — уровень статистической значимости для сравнения показателя с исходным уровнем.

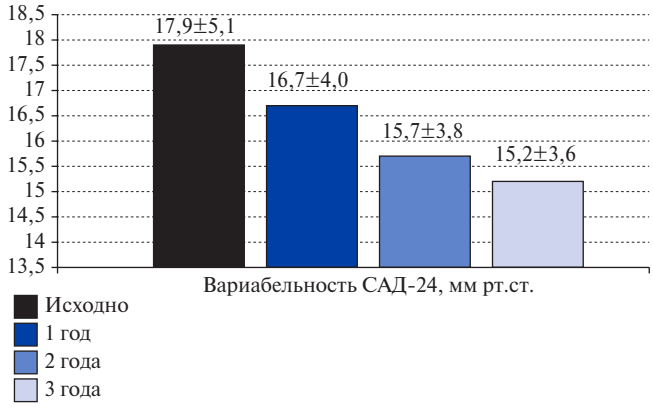

Рис. 2. Динамика суточной вариабельности САД после РДН (M±SD).
Сокращение: САД-24 — среднесуточное систолическое артериальное давление.

учитывались снижение диастолического АД (ДАД) и вариабельности АД, регресс ГЛЖ, изменения лабораторных показателей.

Результаты

По результатам общеклинического обследования, включавшего допплерографическое исследование почечных артерий, данных за отдаленные осложнения процедуры ни у одного из 42 пациентов получено не было.

Количество принимаемых пациентами антигипертензивных препаратов значимо не изменялось и составило через год 4,2±1,0, через 2 года 4,3±1,0, через 3 года 4,3±0,9 (p>0,05). Структура терапии также значимо не менялась, коррекция лечения в некоторых случаях проводилась преимущественно по причине развития нежелательных явлений строго под наблюдением врача-исследователя.

За период трехлетнего наблюдения после РДН наблюдалось стойкое снижение САД и ДАД (p<0,05) (рис. 1), а также вариабельности АД (рис. 2). Статистически значимое снижение вариабельности АД наблюдалась через 2 (p=0,007) и 3 года (p=0,003) после денервации. Особенности изменения параметров СМАД у мужчин и женщин представлены в таблице 2.

В динамике САД и ДАД половых различий выявлено не было. Изменения вариабельности АД имели место преимущественно у женщин; у мужчин данный показатель даже не демонстрировал отчетливого тренда к снижению. Несмотря на это, в течение трехлетнего наблюдения показатели суточной вариабельности АД у женщин остаются более высокими (значимо через 2 (p=0,047) и 3 года (p=0,015)). Корреляционная связь исходного уровня вариабельности со степенью ее снижения в отдаленном периоде наблюдалась независимо от пола (r=0,77, p<0,05), будучи более сильной у мужчин (r=0,86, p<0,05), чем у женщин (r=0,76, p<0,05).

Для оценки органопротективного действия РДН рассматривалась динамика ММЛЖ, т.к. индекс ММЛЖ является более сложным, составным показателем и за период длительного наблюдения может изменяться за счет других факторов (массы тела и др.). Почечная функция оценивалась по динамике уровня креатини-

Таблица 3

Динамика основных маркеров поражения органов-мишеней после РДН

Показатель	Пол	Исходно	1 год	2 года	3 года
ММЛЖ, г/м^2 (S±SD)	М+Ж	250,4±64,0	239,7±53,6 p=0,155	242,7±57,3 p=0,166	229,7±61,9 **p=0,015**
	М	297,6±79,1	269,6±65,2 p=0,176	281,1±56,1 p=0,165	250,3±79,1 **p=0,023**
	Ж	225,0±35,0	223,5±38,6 p=0,706	222,1±47,2 p=0,707	218,2±48,0 p=0,322
Креатинин, мкмоль/л (Me [Q25-Q75])	М+Ж	81,5 [72; 91]	84 [75; 96] p=0,056	92 [84; 102] p=0,244	83,5 [70; 98] p=0,244
	М	91 [81; 97]	92 [84; 108] p=0,701	83,5 [70; 98] p=0,733	91 [80; 103] p=0,798
	Ж	74 [64; 84]	77 [71; 86] p=0,069	78 [73; 90] p=0,093	78 [66; 88] p=0,187
рСКФ, мл/мин/1,73 м^2 (S±SD)	М+Ж	78,8±16,1	73,4±14,9 **p=0,025**	73,4±17,3 **p=0,008**	74,5±20,2 **p=0,032**
	М	80,1±16,5	74,0±14,0 p=0,120	76,5±13,1 p=0,208	76,2±16,8 p=0,250
	Ж	78,0±16,2	73,1±15,6 p=0,096	71,6±19,4 **p=0,023**	73,6±22,2 p=0,077

Сокращения: М — мужчины, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, Ж — женщины, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации (CKD-EPI), p — уровень статистической значимости для сравнения показателя с исходным уровнем.

Таблица 4

Динамика про- и противовоспалительных цитокинов после РДН (Me [LQ; UQ])

Показатель, пг/мл	Пол	Исходно	1 год	2 года	3 года
ФНО-α	М+Ж	2,1 [1,2; 7,7]	2,2 [1,2; 7,1] **p=0,048**	1,7 [1,2; 2,3] **p=0,003**	2,1 [1,7; 2,6] **p=0,015**
	М	1,4 [1,1; 6,7]	1,2 [1,0; 2,4] p=0,807	1,6 [1,1; 2,2] p=0,594	2,4 [1,9; 3,3] p=0,859
	Ж	6,9 [1,6; 8,2]	6,2 [1,7; 7,1] **p=0,029**	1,6 [1,3; 2,3] **p=0,002**	1,9 [1,7; 2,3] **p=0,004**
ИЛ-1β	М+Ж	2,2 [1,5; 2,4]	2,4 [1,6; 2,4] p=0,586	0,9 [0,5; 1,1] **p=0,000**	1,6 [1,1; 1,5] **p=0,034**
	М	2,0 [1,5; 3,1]	1,7 [1,2; 2,5] p=0,878	1,0 [0,4; 1,1] **p=0,017**	1,3 [1,2; 1,5] p=0,176
	Ж	2,0 [1,4; 2,4]	2,2 [1,7; 2,4] p=0,478	0,9 [0,5; 1,1] **p=0,002**	1,2 [1,1; 1,5] p=0,156
ИЛ-6	М+Ж	3,8 [1,6; 4,9]	4,4 [1,6; 5,2] p=0,274	3,2 [1,3; 4,1] p=0,157	2,8 [1,8; 3,0] p=0,310
	М	3,0 [1,4; 6,5]	2,6 [1,6; 3,2] p=0,311	1,7 [1,2; 2,7] **p=0,035**	2,1 [1,8; 2,7] p=0,286
	Ж	2,7 [1,6; 4,5]	3,2 [2,0; 6,2] p=0,052	2,6 [1,6; 4,7] p=0,910	2,2 [1,8; 3,7] p=0,627
ИЛ-10	М+Ж	5,8 [3,2; 8,2]	6,3 [3,3; 8,2] p=0,863	2,8 [2,1; 3,1] **p=0,000**	2,8 [2,6; 2,9] **p=0,000**
	М	6,1 [4,2; 11,0]	3,9 [3,0; 6,6] **p=0,023**	2,6 [2,0; 3,2] **p=0,001**	2,9 [1,8; 2,7] **p=0,003**
	Ж	4,5 [2,3; 7,3]	6,0 [4,0; 8,3] p=0,171	2,5 [2,1; 3,1] **p=0,001**	2,6 [2,3; 2,9] **p=0,007**

Сокращения: Ж — женщины, ИЛ-1β — интерлейкин-1 бета, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИЛ-10 — интерлейкин-10, М — мужчины, ФНО-α — фактор некроза опухолей альфа, p — уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем.

на и рСКФ. Наблюдалось значимое снижение ММЛЖ через 3 года после РДН, полученное преимущественно за счет мужской группы. У женщин просматривалась лишь небольшая тенденция к снижению данного показателя (табл. 3).

Уровень креатинина не менялся. Темпы снижения рСКФ в общей группе больных составили в среднем 1,4 мл/мин/1,73 м^2 в год, что практически соответствует физиологической норме [4]. При этом у 38% больных рСКФ даже несколько выросла после вме-

шательства. Снижение данного показателя отмечалось преимущественно в женской группе и в основном в течение первого года. Корреляций с динамикой АД при этом выявлено не было.

Все исследуемые провоспалительные маркеры, а также интерлейкин (ИЛ)-10 (вероятно, по механизму обратной связи), в отдаленные сроки после денервации имели тенденцию к снижению (табл. 4). Снижение уровня фактора некроза опухолей-α относительно исходного наблюдалось на всех сроках, но за счет женской половины исследуемой выборки, в которой и исходные его уровни были выше (p=0,020). Через 2 и 3 года в общей группе отмечалось снижение ИЛ-10, а также ИЛ-1β, динамика которого при разделении по полу утрачивала статистическую значимость к трем годам. Снижение ИЛ-6 оказалось не значимым за исключением мужчин через 2 года наблюдения. Выявлены корреляционные связи динамики последнего с динамикой ИЛ-10 через 1 (r=0,42) и 3 года (r=0,44, p<0,05).

Статистически значимых половых отличий в динамике ИЛ не выявлено.

Обсуждение

Распространённость РАГ составляет от 5 до 30% по разным данным [5, 6]. У таких пациентов резко возрастает риск заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии и имеет место тяжелое поражение органов-мишеней. Методика РДН по-прежнему вызывает много вопросов, имея как сторонников, так и противников. Но мнения экспертов сходятся в том, что необходимы исследования, посвященные отдаленной эффективности и безопасности процедуры.

Полученные результаты, касающиеся сохранения антигипертензивного эффекта на протяжении трехлетнего периода наблюдения, согласуются с данными других авторов, включая международный регистр Symplicity [7]. А вот высказанное предположение о большей эффективности процедуры у женщин [8] в нашем случае не подтвердилось. Динамика вариабельности САД действительно наблюдалась только в женской группе, но это обусловлено скорее эффективностью в отношении нормализации исходно повышенного показателя, а не половыми различиями, т.к. у мужчин вариабельность исходно была близкой к норме. В пользу данного предположения выступает также наличие корреляционных связей между исходным уровнем вариабельности и степенью ее снижения в отдаленном периоде.

Высокая вариабельность АД является независимым фактором риска, способствуя поражению органов-мишеней и в целом ухудшая прогноз для пациента. Патогенетические механизмы, лежащие в основе данного процесса, до конца не ясны; определенную роль может играть изменение вегетативной функции, в частности, гиперсимпатикотония. Ни один класс антигипертензивных препаратов отчетливо не доказал свою эффективность в отношении коррекции вариабельности, тогда как положительный эффект инвазивного лечения подтвержден в ряде исследований, включая метаанализы [9]. Нами впервые показано постепенное снижение вариабельности САД в течение трех лет, причем тем более выраженное, чем выше были исходные значения.

Регресс ГЛЖ, документированный и в более ранних собственных исследованиях [10], в данном случае наблюдался более выраженно у мужчин, хотя и у женщин имелась аналогичная тенденция. Значимым представляется факт продолжающегося снижения ММЛЖ в течение длительного времени, несмотря на то, что большинством пациентов целевые уровни АД достигнуты не были. Независимый органопротективный эффект инвазивного лечения, обусловленный, вероятно, общим снижением симпатического влияния, затрагивающим и гуморальные, и иммуновоспалительные механизмы формирования ГЛЖ, подтверждается и данными литературы [11]. Причина половых отличий остается неясной, хотя может быть обусловлена и некоторыми математическими нюансами (исходно большие показатели ММЛЖ у мужчин демонстрируют более выраженную их динамику).

Не менее существенной является нефропротекция. Развитие и прогрессирование ХБП связывают с активацией процессов воспаления и фиброза под влиянием избыточной симпатической стимуляции [12]. Ранее показано, что РДН обладает нефропротективным эффектом, в т.ч. за счет уменьшающейся интенсивности этих процессов. Так, у пациентов с уже имеющейся ХБП (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м^2) наблюдалось отсутствие дальнейшего ее прогрессирования в течение 24 мес. после РДН, тогда как за 1 год до процедуры в этой группе снижение рСКФ составило -3,41±1,64 мл/мин/1,73 м^2 [13]. Наблюдавшиеся в нашем исследовании темпы снижения рСКФ оказались близкими к физиологическим, а также соотносились с результатами международного регистра Symplicity, согласно которому данный показатель составил -3,7±16,2 мл/мин/1,73 м^2 от исходного за 3 года [7]. Учитывая изучаемую когорту пациентов, можно говорить о замедлении темпов прогрессирования ХБП в отдаленном периоде после РДН. Не совсем ясным остается преимущественное снижение рСКФ у женщин. Свой вклад, возможно, вносит метаболический компонент (ХБП, связанная с ожирением).

Безусловно, в реализации всех вышеописанных эффектов играет роль снижение интенсивности иммуновоспалительных процессов на фоне уменьшения симпатической активности. Наиболее доступным методом оценки интенсивности воспаления

является определение циркулирующих про- и противовоспалительных цитокинов, краткосрочная динамика которых после РДН ранее уже описана в литературе [14]. Настоящее исследование впервые демонстрирует сохранение тенденции к снижению провоспалительных маркеров на протяжении трехлетнего периода. Учитывая наличие корреляционной связи с ИЛ-6, уровень противовоспалительного ИЛ-10 снижается, видимо, по механизму обратной связи.

Противовоспалительные эффекты РДН являются весьма значимыми, ведь, с одной стороны, высокие концентрации провоспалительных маркеров сами по себе являются предикторами неблагоприятных исходов, с другой — играют роль в множестве патологических процессов. Гипертрофия миокарда и почечная дисфункция, ряд метаболических нарушений, не говоря уже об атеросклерозе, так или иначе связаны с воспалением. Представляется, что противовоспалительное действие РДН является одним из ключевых, способствуя и другим дополнительным эффектам процедуры.

Исследование ограничено малой выборкой, отсутствием группы sham-control и оценкой приверженности к лечению со слов пациента.

Заключение

1. Через 3 года после РДН сохраняется стойкое снижение среднесуточных САД и ДАД, не зависящее от пола. У женщин с РАГ наблюдается более высокая вариабельность САД, чем у мужчин, и значимое ее снижение после РДН.
2. В отдаленные сроки после РДН у мужчин наблюдается более выраженный, чем у женщин, регресс ММЛЖ, несмотря на сопоставимое снижение АД.
3. Значимого снижения рСКФ в отдаленном периоде после РДН не происходит.
4. Противовоспалительные эффекты, оцениваемые по динамике провоспалительных цитокинов, сохраняются, а в ряде случаев становятся более выраженными, в течение трех лет после РДН.

Принимая во внимание широкий профиль эффективности и безопасности процедуры, целесообразно рассматривать РДН как дополнительный метод лечения пациентов с резистентной гипертонией.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Chazova IE, Zhernakova YuV [on behalf of the experts]. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic hypertension. 2019;16(1):6-31. (In Russ.) Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. [от имени экспертов]. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
2. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. SPYRAL HTN-OFF MED trial investigators. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. Lancet. 2017;390(10108):2160-70. doi:10.1016/S0140-6736(17)32281-X.
3. Balanova YA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in Russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):123-30. (In Russ.) Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):123-30. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
4. Moiseev VC, Mukhin NA, Smirnov AV, et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. Russian Journal of Cardiology. 2014;(8):7-37. (In Russ.) Моисеев В. С., Мухин Н. А., Смирнов А. В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014;(8):7-37. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.
5. Doroszko A, Janus A, Szahidewicz-Krupska E, et al. Resistant Hypertension. Adv Clin. Exp Med. 2016;25(1):173-83. doi:10.17219/acem/58998.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
7. Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPLICITY Registry. Heart J. 2019;40(42):3474-82. doi:10.1093/eurheartj/ehz118.
8. Zweiker D, Lambert T, Steinwender C, et al. Blood Pressure Changes After Renal Denervation Are More Pronounced in Women and Nondiabetic Patients: Findings From the Austrian Transcatheter Renal Denervation Registry. J Hypertens. 2019;37(11):2290-7. doi:10.1097/HJH.0000000000002190.
9. Persu A, Gordin D, Jacobs L, et al. European Network COordinating research on Renal Denervation (ENCOReD) Blood Pressure Response to Renal Denervation Is Correlated With Baseline Blood Pressure Variability: A Patient-Level Meta-Analysis Meta-Analysis. J Hypertens. 2018;36(2):221-9. doi:10.1097/HJH.0000000000001582.
10. Zyubanova IV, Mordovin VF, Pekarskiy SE, et al. Possible mechanisms of renal denervation long-term cardiac effects. “Arterial’naya Gipertenziya” (“Arterial Hypertension”). 2019;25(4):423-32. (In Russ.) Зюбанова И. В., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е. и др. Возможные механизмы отдаленных кардиальных эффектов ренальной денервации. Артериальная гипертензия. 2019;25(4):423-32. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-4-423-432.
11. Singh RR, McArdle ZM, Iudica M, et al. Sustained Decrease in Blood Pressure and Reduced Anatomical and Functional Reinnervation of Renal Nerves in Hypertensive Sheep 30 Months After Catheter-Based Renal Denervation. Hypertension. 2019;73(3):718-27. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12250.
12. Kaur J, Young BE, Fadel PJ. Sympathetic Overactivity in Chronic Kidney Disease: Consequences and Mechanisms. Int. J. Mol. Sci. 2017;18. doi:10.3390/ijms18081682.
13. Hering D, Marusic P, Duval J, et al. Effect of renal denervation on kidney function in patients with chronic kidney disease. Int J Cardiol. 2017;232:93-7. doi:10.1016/j.ijcard.2017.01.047.
14. Hilderman M, Qureshi AR, Abtahi F, et al. The cholinergic anti-inflammatory pathway in resistant hypertension treated with renal denervation Mol Med. 2019;25:39. doi:10.1186/s10020-019-0097-y.