

**ЩЕЛКОВА ГАЛИНА ВЛАДИМИРОВНА**

**Влияние радиочастотной денервации почечных артерий на показатели активности симпатической нервной системы, центральной и периферической гемодинамики у пациентов с рефрактерной артериальной гипертонией**

14.01.05 – Кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2017

Работа выполнена в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

Старший научный сотрудник отдела гипертонии  
Кандидат медицинских наук

**Данилов Николай Михайлович**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук,  
Профессор кафедры факультетской терапии и  
профболезней ФГБОУ ВО «Московского  
Государственного Медико-Стоматологического  
Университета им. А.И. Евдокимова»  
Минздрава России

**Остроумова Ольга Дмитриевна**

Доктор медицинских наук, профессор,  
руководитель отдела профилактики  
метаболических нарушений  
ФГБУ «Государственный научно-  
исследовательский центр профилактической  
медицины» Минздрава России

**Небиеридзе Давид Васильевич**

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «28» сентября 2017 г. в \_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.073.05 на базе ФГБУ «РКНПК» Минздрава России (адрес: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, <http://cardioweb.ru/>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Сергиенко Игорь Владимирович**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония	СМАД - суточное мониторирование артериального давления
АД – артериальное давление	СОАС - синдром обструктивного апноэ сна
АО - проба с артериальной окклюзией	СПВ – скорость пульсовой волны
БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов	срАД - среднее артериальное давление
БРАП - блокаторы рецепторов ангиотензина II	ЧБР - чувствительности барорефлекса
варСАД – вариабельность систолического артериального давления	ТП - тепловая проба
ВО - проба с венозной окклюзией	цАДср – центральное среднее артериальное давление
ВСР - вариабельность сердечного ритма	цДАД – центральное диастолическое артериальное давление
ВЧ - спектральная мощность высокочастотных компонентов	цПАД - центральное пульсовое артериальное давление
ДАД - диастолическое артериальное давление	цСАД – центральное систолическое артериальное давление
ДП – дыхательная проба	ЧБР – чувствительность барорефлекса
иАПФ - ингибитор ангиотензин-превращающего фермента	ЧСС – частота сердечных сокращений
ИАц - индекс аугментации центральный	АС - растяжимость (податливость) артерии
ИАц_75 - индекс аугментации центральный, нормированный к ЧСС	$\beta$ – индекс жесткости
К <sub>30/15</sub> – коэффициент 30 к 15	САVI - сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index)
ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс	Ер - модуль упругой деформации под давлением
М – показатель базальной перфузии	Ratio - систоло-диастолическое соотношение скоростей
МЦР – микроциркуляторное русло	RI – индекс резистивности
НЧ - спектральная мощность низкочастотных компонентов	RMSDD - квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами
ОГ – ортостатическая гипотензия	SDANN - стандартное отклонение средних значений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи
ОМ - общая мощность спектра	SDNN - стандартное отклонение всех NN-интервалов
ПА – почечная артерия	TI – треугольный индекс
ПАД – пульсовое артериальное давление	Vmax – максимальная систолическая скорость в почечной артерии
РАГ – рефрактерная артериальная гипертония	Vmin – конечная диастолическая скорость в почечной артерии
РДН – радиочастотная денервация	
САД - систолическое артериальное давление	
СВВР - средневзвешенная вариация ритмограммы	
СКФ– скорость клубочковой фильтрации	

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность проблемы**

Артериальная гипертония (АГ) играет ведущую роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений и смерти. По различным данным АГ страдает около 25% взрослого населения планеты [Wolf-Maier K., 2003]. В настоящее время существует около 50 гипотензивных препаратов, воздействующих на разные механизмы развития АГ, но, несмотря на это, у целого ряда больных не удается достичь АД менее 140/90 мм рт. ст. АГ, при которой изменение образа жизни в совокупности с регулярным приемом комбинированной трехкомпонентной гипотензивной терапии, включающей диуретик, в максимально допустимых или максимально переносимых дозировках не приводит к достижению целевого уровня АД, называется рефрактерной [ESH, 2013; Рекомендации РМОАГ, 2010]. Основная причина ограничения медикаментозного лечения при назначении антигипертензивных лекарств в максимальных дозировках связана с более частым развитием побочных эффектов. Именно поэтому пациенты с рефрактерной артериальной гипертонией (РАГ) представляют особую группу больных, лечение которых сопряжено с определенными трудностями. В последнее время большое внимание уделяется детальному изучению патогенеза АГ, разработке и внедрению в медицинскую практику новых методов лечения этого заболевания. Так гиперактивация симпатического отдела вегетативной нервной системы, лежащая в основе патогенеза РАГ, и богатая сеть эфферентных нервных сплетений, локализуемая в стенке почечных артерий, позволили рассматривать эту область в качестве зоны потенциального воздействия при лечении данной категории пациентов. Проведенные экспериментальные исследования явились предпосылками разработки в 2003 году новой методики лечения рефрактерной артериальной гипертонии – радиочастотной денервации (РДН) почечных артерий [Tsioufis C., 2014]. Несмотря на обнадеживающие предварительные результаты применения РДН у больных с РАГ, данные крупного рандомизированного исследования, опубликованные в 2014 году [David E. Kandzari, 2015], не позволяют однозначно говорить об эффективности данной методики. До сих пор не разработаны критерии отбора пациентов и не определены предикторы эффективности вмешательства, что требует проведения дальнейших исследований в этом направлении.

### **Цель**

Оценить параметры гемодинамики и показатели активности симпатической нервной системы у пациентов с рефрактерной артериальной гипертонией и определить их влияние на эффективность радиочастотной денервации почечных артерий.

## **Задачи**

- 1) Изучить частоту рефрактерной артериальной гипертонии за последние 5 лет на основании ретроспективного анализа данных Отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова и оптимизировать отбор кандидатов для денервации почечных артерий;
- 2) Оценить влияние денервации почечных артерий на показатели центральной, периферической гемодинамики и функциональные свойства сосудистой стенки у пациентов с рефрактерной артериальной гипертонией;
- 3) Оценить влияние денервации почечных артерий на функциональное состояние микроциркуляторного русла и функцию эндотелия у пациентов с рефрактерной артериальной гипертонией;
- 4) Изучить динамику активности симпатической нервной системы у пациентов с рефрактерной артериальной гипертонией после денервации почечных артерий;
- 5) Выявить факторы, влияющие на эффективность радиочастотной денервации почечных артерий у больных с рефрактерной артериальной гипертонией.

**Научная новизна.** Впервые в России выявлено положительное влияние ренальной денервации на центральное артериальное давление и артериальную жесткость у пациентов с рефрактерной АГ. Впервые показано нефропротективное действие метода ренальной денервации в виде улучшения почечного кровотока и уменьшения протеинурии. Впервые изучено влияние денервации почечных артерий на ряд параметров, отражающих активность симпатической и парасимпатической нервной системы, изучено влияние денервации на вариабельность сердечного ритма. Впервые выявлены маркеры эффективности денервации почечных артерий, к которым относится исходный уровень среднесуточного и среднедневного систолического АД по данным СМАД, ортостатическая гипотензия и исходный уровень показателей вариабельности сердечного ритма SDNN и SDANN.

**Практическая значимость.** В результате проведенного исследования установлено, что процедура денервации почечных артерий эффективна не у всех больных с рефрактерной артериальной гипертонией. Выявлены маркеры, позволяющие прогнозировать ответ на денервацию почечных артерий у больных с рефрактерной артериальной гипертонией.

**Внедрение.** Результаты исследования внедрены в клиническую практику обследования и лечения пациентов отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Апробация диссертации** состоялась 8 августа 2016 на конференции по апробации кандидатских диссертаций НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно- производственный комплекс» Минздрава России. Диссертация рекомендована к защите.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией для опубликования материалов диссертаций. Основные положения работы были доложены на VIII национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2013), Межрегиональной научно-практической конференции «Инновационные подходы к эффективному контролю артериальных гипертензий» (Томск, 2014), на XII Всероссийском конгрессе по Артериальной гипертензии (Москва, 2016) и были представлены на European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (Athens, 2014; Milan, 2015; Paris, 2016) и ESH Summer School 2015.

**Объем и структура диссертации.** Общий объем работы составляет 145 страниц машинописного текста. Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 167 источников, среди которых 34 отечественных. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 28 рисунками.

### **Материалы и методы**

Исследование состояло из 2-х частей: ретроспективной и проспективной. В ретроспективной части при помощи медицинской информационной системы «Интерин PROMIS» было проанализировано 1099 историй болезни пациентов с диагнозами АГ или гипертоническая болезнь, находившихся на обследовании и лечении в отделе гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова в период с 2010 по 2014 гг. На момент поступления в отделение все пациенты принимали многокомпонентную гипотензивную терапию, которая включала в себя ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (40,8%), блокаторы рецепторов ангиотензина II (45,5%), блокаторы медленных кальциевых каналов (60%), β-адреноблокаторы (65%), спиронолактон (11%), диуретики (61,6%), препараты центрального действия (24,2%), альфа-блокаторы (2,5%). Несмотря на прием трех и более гипотензивных препаратов в максимально допустимых дозах, включая диуретик у 337 (30,6%) больных не был достигнут целевой уровень АД. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

**Таблица 1. Клиническая характеристика больных с РАГ**

Показатель	Больные, n=337
Возраст, лет	62±12,9
Длительность АГ, лет	20,7±14
Женщины	56%
Клиническое САД, мм. рт. ст.	171,2±13
Клиническое ДАД, мм. рт. ст.	94,3±9,6
Количество гипотензивных препаратов	3,2±1,4
ОНМК	17,1%
ИБС	25%
ПИКС	6,4%
Сахарный диабет 2 типа	30,3%
Ожирение	45,4%
- I степень	23,4%
- II степень	17,4%
- III степень	4,6%

На проспективной основе в исследование было включено 37 пациентов с истинной первичной РАГ, являющихся кандидатами для проведения РДН. В исследование не включались пациенты с псевдорефрактерной или вторичной формами РАГ, кальцинозом или наличием стента в почечных артериях, пациенты с хронической болезнью почек 3Б стадии и выше (СКФ <45 мл/мин/1.73м<sup>2</sup>), пациенты, перенесшие острый коронарный синдром и острое или транзиторное нарушение мозгового кровообращения за предшествующие 6 месяцев. При этом были модифицированы общепринятые анатомические критерии исключения (длина почечной артерии <20 мм и диаметр <4 мм): помимо основной почечной артерии радиочастотное воздействие выполнялось и в добавочных артериях диаметром >3 мм. Коррекция гипотензивной терапии до РДН и после ее выполнения не проводилась. До проведения РДН все пациенты наблюдались в течение 3 месяцев для оценки стабильности течения заболевания.

### **Суточное мониторирование артериального давления**

Портативным прибором КМкн-Союз-ДМС (МДП-НС-02с) Россия, проводилось автоматическое измерение АД в течение 24 часов с интервалом 20 минут днем и 40 минут ночью. Оценивались суточный ритм и вариабельность АД по усредненным значениям САД и ДАД за день, ночь и 24 часа.

### **Дуплексное сканирование почечных артерий**

На УЗ-аппарате Voluson E8 (GE) с использованием мультисекторного матричного абдоминального конвексного датчика (3-5МГц) проводилась оценка кровотока в основном стволе и междольковых артериях коркового слоя с двух сторон.

Оценивалось не менее трех качественных спектров с последующим вычислением среднего значения показателей и расчет следующих показателей: максимальная систолическая скорость ( $V_{\max}$ , м/сек); конечная диастолическая скорость ( $V_{\min}$ , м/сек); индекса резистивности  $RI=(V_{\max} - V_{\min})/V_{\max}$ ; систоло-диастолического соотношения скоростей  $Ratio = V_{\max}/V_{\min}$ .

### **Оценка функциональных свойств артериальной стенки**

#### *Определение региональной жесткости*

1. Выполнялась на аппарате SphygmoCor (производства AtCor Medical Pty. Ltd., Австралия) методом апplanationной тонометрии. Рассчитывалась СПВ на участке от сонной до бедренной артерии - СПВкф (каротидно-феморальная).
2. Методом объёмной сфигмографии (аппарат VaSera 1000, Fukuda Denshi, Япония) определялся показатель CAVI - cardio-ankle vascular index (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс) – индекс жёсткости, не зависящий от уровня АД. Производился автоматический расчет показателя плече-лодыжечной скорости пульсовой волны (СПВпл, м/сек).

#### *Определение локальной жесткости*

Выполнялось на ультразвуковом сканере Aloka ProSound  $\alpha 7$ , вычислялись следующие параметры: ригидность артерий (индекс  $\beta$ ), модуль упругой деформации под давление ( $E_p$ ) и растяжимость (податливость) артерии (АС). Исследуемые параметры определялись в дистальной трети обеих общих сонных артерий.

### **Оценка пульсовой гемодинамики**

1. На аппарате SphygmoCor по форме волны периферического АД в лучевой артерии анализировались расчетные показатели центрального (аортального) систолического, диастолического, среднего и пульсового давления (цСАД, цДАД, цАДср, цПАД). Производился расчет индекса аугментации в аорте (ИАц) и индекса аугментации отраженной волны, нормированный к ЧСС (ИАц\_75).
2. На аппарате АПК «Ангиоскан-01» (Россия) рассчитывался «сосудистый возраст» - интегральный параметр, основанный на комбинации показателей пульсовой волны, таких как растяжимость артериальной стенки и амплитудные характеристики отраженной волны, и паспортного возраста испытуемого [Takazawa K., 1998]. Отражает общее состояние сердечно-сосудистой системы.

### **Функциональное состояние микроциркуляторного русла и функции эндотелия**

1. На одноканальном лазерном анализаторе капиллярного кровотока «ЛАКК-02» и блока «ЛАКК-ТЕСТ» («ЛАЗМА», Россия) проводилась неинвазивная оценка микроциркуляции. Изучались параметры базальной перфузии (М – показатель



перфузии,  $\sigma$  - среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови  $M$ ). В соответствии с частотными диапазонами оценивалась эндотелиальная активность ( $A_{\text{Э}}$ ) (0,007–0,017 Гц), нейрогенная активность ( $A_{\text{Н}}$ ) (0,023–0,046 Гц), миогенная активность ( $A_{\text{М}}$ ) (0,07–0,12 Гц), респираторный ритм ( $A_{\text{В}}$ ) (0,21–0,35 Гц) и кардиоритм ( $A_{\text{С}}$ ) (0,86–1,36 Гц). После записи исходных параметров микроциркуляции проводились функциональные пробы: 1) дыхательная проба; 2) проба с венозной окклюзией; 3) тепловая проба; 4) проба с артериальной окклюзией.

2. Методом пальцевой фотоплетизмографии в пробе с реактивной гиперемией на приборе АПК «Ангиоскан-01» (Россия) изучалась вазомоторная функция эндотелия в артериях среднего и мелкого калибра верхних конечностей по показателю «индекс окклюзии по сдвигу фаз» и в артериях микроциркуляторного русла по показателю «индекс окклюзии по амплитуде».

### **Изучение нейрогуморальных параметров**

1. Исходно определялся уровень адреналина и норадреналина венозной крови.
2. Проводилась оценка variability ритма сердца (BCP) при анализе длительной записи ЭКГ с использованием холтеровской мониторинговой системы «Холтер-ДМС» фирмы «ДМС Передовые технологии» (Россия). При этом оценивались параметры временного анализа BCP (SDNN, SDANN, RMSSD, TI) и использовался метод, базирующегося на оценке вариаций коротких участков ритмограммы с расчетом средневзвешенной вариации ритмограммы (CBVP).
3. Оценка вегетативного контроля и чувствительности «спонтанного» барорефлекса (ЧБР) проводилось на приборе TASK FORCE Monitor (CNSystem, Австрия) при непрерывной записи кардиоритмограммы и записи АД по принципу «beat-to-beat», с одновременным контролем АД на плечевой артерии осциллометрическим методом. Первым этапом в течение 15 минут в покое в положении пациента лежа на спине на основе регистрируемых ежесекундных колебаний АД и ЧСС проводилась оценка чувствительности «спонтанного» барорефлекса. Одновременно с этим оценивались показатели спектрального анализа АД и ЭКГ, такие как высокочастотные (ВЧ) и низкочастотные компоненты (НЧ), их соотношение (НЧ/ВЧ) и общая мощность спектра (ОМ). Вторым этапом выполнялась активная ортостатическая проба. В зависимости от динамики АД, измеренного на плечевой артерии в течение 5 минут ортостаза, ортостатическая реакция характеризовалась как гипотоническая (ОГ) (снижение САД  $\geq 20$  мм рт. ст. и ДАД  $\geq 10$  мм рт. ст.), гипертоническая (повышение САД  $\geq 10$  мм рт. ст.

и/или ДАД более 90 мм рт. ст.) или нормотоническая. Повышение ЧСС на  $\geq 30$  уд./мин по сравнению с исходным уровнем или достижение 120 уд./мин и более расценивался как синдром постуральной ортостатической тахикардии.

### Радиочастотная денервация почечных артерий

РДН проводилась системой для денервации Medtronic Ardian Symplicity Catheter System™ (США), состоящей из генератора радиочастотных волн и одноразового однополярного моноэлектродного катетера с механизмом управления и вращения кончиком. Всем больным проводилось минимум 4-5 аппликаций мощностью радиочастотного воздействия 5-8 Вт в течение 2 минут каждая, в каждой почечной артерии. Успешность выполнения радиочастотного воздействия определялась на основе достижения необходимых показателей мощности, импеданса, температуры и времени воздействия. При несоблюдении заданных параметров радиочастотное воздействие автоматически прекращалось, проводилась репозиция кончика катетера и выполнялось повторное воздействие. Через 1 неделю и через 6 месяцев после РДН всем пациентам проводилось повторное обследование согласно протоколу, представленному на рисунке 1.



*Рисунок 1. Протокол обследования больных до и после РДН*

### Статистическая обработка данных

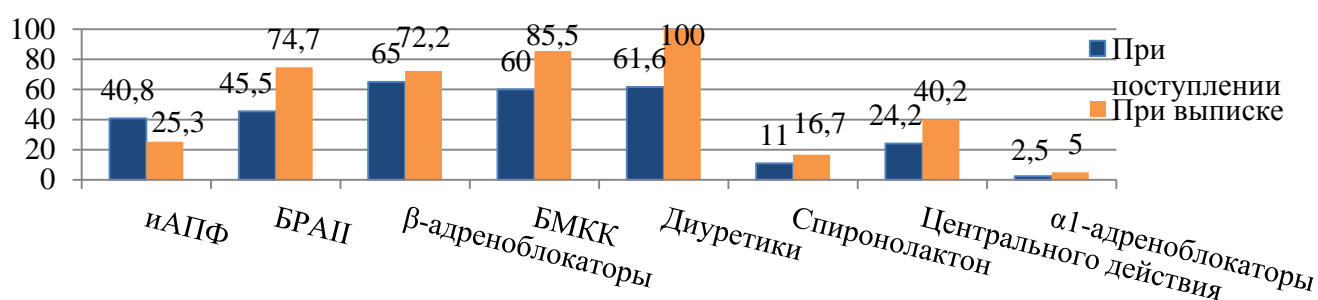
Обработка полученных результатов производилась с использованием пакета программ “Statistica 6,0”. Результаты ретроспективной части исследования представлены в виде средних величин (M) и стандартного отклонения ( $\pm SD$ ). Для анализа проспективной части исследования рассчитывались медиана и процентиля ( $Me[P25;P75]$ ). Внутригрупповой сравнительный анализ проводился с использованием непараметрического теста Вилкоксона, для сравнения результатов между независимыми группами применялся непараметрический тест Манна-Уитни. Для изучения корреляции применялся непараметрический метод Спирмена. Статистически значимым считались различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

#### Частота рефрактерной артериальной гипертонии по данным ретроспективного анализа

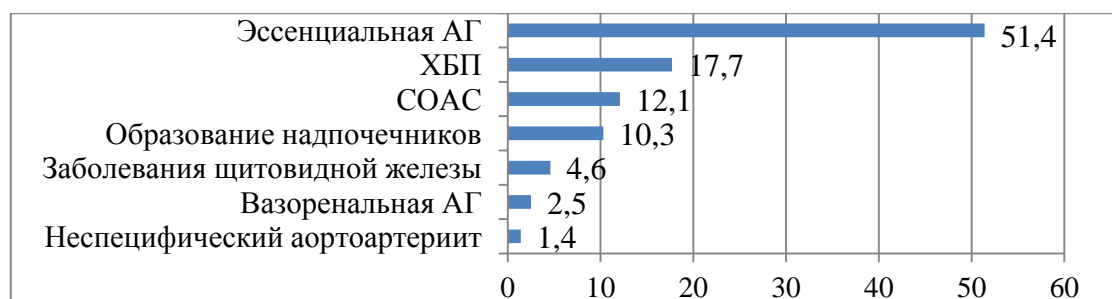
На основании проведенного ретроспективного анализа за 5 лет, с 2010 по 2014 год, в отделе гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ

РКНПК Минздрава России проходили лечение 1100 больных с диагнозом АГ или ГБ. При этом из 772 (70,1%) больных поступивших с предварительным диагнозом РАГ у 39,5% диагноз не соответствовал общепринятым критериям, что в 97% случаев было обусловлено отсутствием приема диуретиков, а в 3% - приемом нерациональной комбинации гипотензивных препаратов. Назначение и подбор рациональной гипотензивной терапии (рисунок 2) позволило у 35,5% больных достичь целевого уровня АД.



**Рисунок 2.** Соотношение групп принимаемых гипотензивных препаратов у пациентов с РАГ при поступлении и при выписке из отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова за 2010-2014 года.

Частота истинной РАГ за 5 лет по данным ретроспективного анализа составила 30,6%, а частота истинной первичной РАГ - 12,9%. Основные причины формирования РАГ по данным ретроспективного анализа представлены на рисунке 3.



**Рисунок 3.** Причины формирования РАГ среди пациентов отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова за 2010-2014 года.

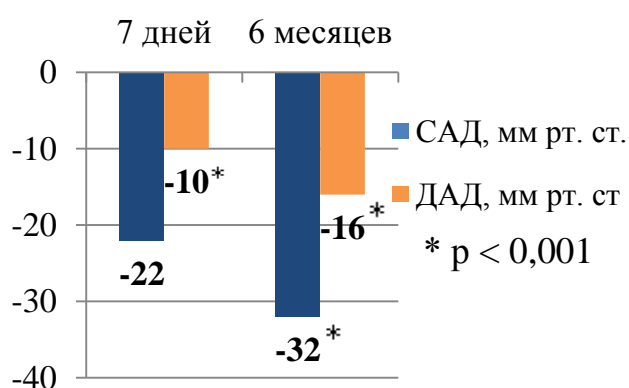
Показанием для проведения РДН является истинная первичная РАГ, таким образом, подготовка к РДН подразумевает тщательный отбор кандидатов с диагнозом, удовлетворяющим этому критерию. Анализ принимаемой гипотензивной терапии включенных на проспективной основе 37 пациентов с направительным диагнозом «истинная эссенциальная рефрактерная артериальная гипертония» выявил, что в 100% случаев назначались препараты, блокирующие систему РААС (иАПФ или БРАП), в 95% β-адреноблокаторы (при этом ПИКС имел место только у 43% пациентов), в 85% назначались БМКК, препараты центрального действия (агонисты имидазолиновых П1-рецепторов) в 75% случаев, диуретики принимали 95%

пациентов. Несмотря на рефрактерное течение АГ спиронолактон был назначен только у 40% больных. Дополнительная коррекция гипотензивной терапии позволила достичь целевого уровня АД (САД<140 мм рт. ст. и ДАД<90 мм рт. ст. или <85 мм рт. ст. для больных сахарным диабетом) у 6 (16,2%) больных, которые благодаря этому были исключены из кандидатов на РДН. Проведенное дополнительное обследование кандидатов на РДН позволило у 7 (18,9%) больных выявить вторичную форму АГ (СОАС у 4 (10,8%) пациентов, гемодинамически значимый стеноз ПА у 3 (8,1%) пациентов). Таким образом, тщательная подготовка больных к РДН в ряде случаев позволила дополнительно диагностировать вторичные причины рефрактерного течения АГ или подобрать адекватную гипотензивную терапию. В результате дополнительного обследования и коррекции терапии у 24 из 37 (64,7%) пациентов был подтвержден диагноз истинной эссенциальной РАГ, но так как 3 (8,1%) пациента отказались от проведения РДН, вмешательство было выполнено 21 (56,7%) больному. Использование однополярного радиочастотного катетера с механизмом вращения и управления кончиком позволило выполнить РДН всем пациентам, несмотря на то, что у 33,6% имелось множественное кровоснабжение почек с необходимостью денервации добавочных ветвей.

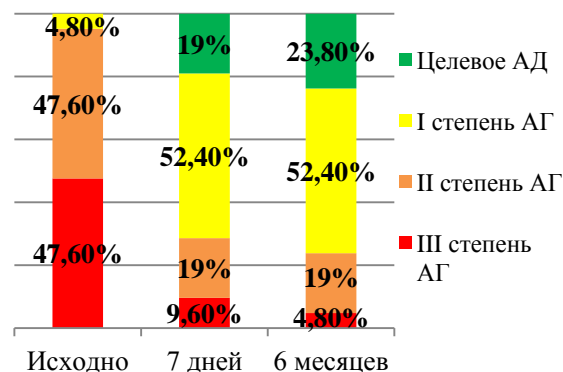
#### Оценка эффективности радиочастотной денервации почечных артерий

У всех пациентов перед приведением РДН был очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, среднее АД составило 178/100 мм рт. ст. на фоне приема  $4,2 \pm 0,9$  гипотензивных препарата. По данным СМАД, выполненного исходно, выявлено высокое ПАД >60 мм рт. ст., повышенная вариабельность АД, что указывает на тяжелую форму АГ, нестабильность цифр АД и неэффективность принимаемой гипотензивной терапии.

После выполнения РДН было выявлено, что вмешательство приводит к стойкому снижению клинического АД у всех пациентов (рисунок 4 и 5).



**Рисунок 4.** Динамика клинического АД после РДН в общей группе (n=21).



**Рисунок 5.** Распределение степени АГ в разные сроки после РДН по данным клинического АД (n=21).

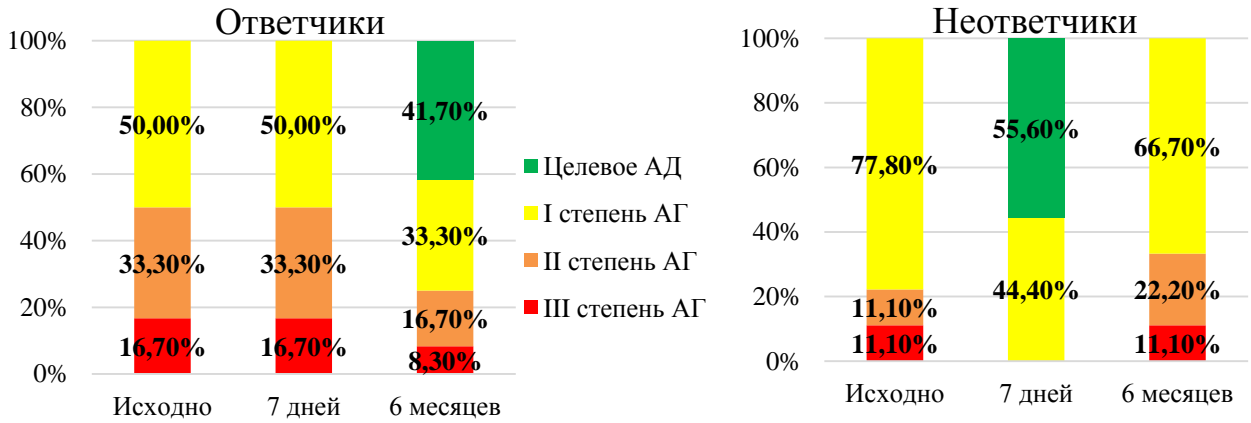
При этом анализ результатов СМАД продемонстрировал, что РДН эффективна не у всех больных. В связи с этим, на основании динамики АД по СМАД через 6 месяцев после РДН все пациенты были разделены на 2 группы: "ответчики" (57,1%) - пациенты, у которых среднее суточное САД снизилось  $> 5$  мм рт. ст. и «неответчики» (42,9%) - снижение среднего суточного САД составило  $< 5$  мм рт. ст. Характеристика групп и изменение АД после РДН представлены в таблице 2,3 и рисунке 6.

**Таблица 2.** Исходная характеристика групп «ответчиков» и «неответчиков»

Параметр	Ответчики, n=12	Неответчики, n=9
Пол, жен.	9(75%)	5(55,5%)
Возраст, лет	58,5[50,5;66,5]	52[49;60]
Количество принимаемых гипотензивных препаратов	5[5;5,5]	5[5;5]
Клиническое АД		
САД, мм рт. ст.	178[171;180]	178[170;190]
ДАД, мм рт. ст.	99[92;100]	100[96;110]
Суточное мониторирование АД		
Среднее суточное - САД, мм рт. ст. - ДАД, мм рт. ст.	158,2[151;174,5] 90,5[79;100,5]	149[145;149] 90[82;93]
Среднее дневное - САД, мм рт. ст. - ДАД, мм рт. ст.	168,5[155;180,5] 95,7[83;103,5]	150[147;153] 94[84;96]
Среднее ночное - САД, мм рт. ст. - ДАД, мм рт. ст.	149[142,9;162] 80,4[74;90,5]	144[141;147] 83[76;91]

**Таблица 3.** Изменение показателей АД по данным СМАД в группах «ответчиков» и «неответчиков» в разные сроки после РДН

Параметр	Ответчики		Неответчики	
	$\Delta$ 7 дней	$\Delta$ 6 месяцев	$\Delta$ 7 дней	$\Delta$ 6 месяцев
Среднесуточное - САД, мм рт. ст. - ДАД, мм рт. ст. - ПАД, мм рт. ст.	-14,75* -13,05* -8,4*	-16,65* -8,05** -5,25**	-10* -3** -8,4**	+3** +1** +5
Среднедневное - САД, мм рт. ст. - ДАД, мм рт. ст. - ПАД, мм рт. ст.	-23,4** -14** -10,95*	-23,45* -13,7* -10,05	-6** -4** -4	+9** +5 +11,8*
Средненочное - САД, мм рт. ст. - ДАД, мм рт. ст. - ПАД, мм рт. ст.	-14* -11,4** -4,35	-12,9** -6,2** -5,55	-13** -3** -11,4	+1,5 +5** 0
*p<0,01; **p<0,05				



**Рисунок 6.** Распределение степени снижения АД в группах «ответчиков» и «неответчиков» в зависимости от времени после РДН по данным СМАД.

Анализ влияния РДН на центральное АД выявил, что у больных, ответивших на РДН, достоверно снижается центральное САД и ПАД как в ранние, так и в отдаленные сроки после вмешательства (таблица 4), а также была отмечена нормализация центрального пульсового АД (<60 мм рт. ст.) у 33,3% исследуемых. Таким образом, снижение САД и ПАД в аорте оказалось более значительное, чем снижение САД и ПАД, зарегистрированные на плечевой артерии (САД -14,8 и -16,7 мм рт. ст. и ПАД -8,4 и -5,3 мм рт. ст. соответственно), что исключает ошибки измерения АД методом Короткова. Также после РДН было выявлено значительное снижение «сосудистого возраста» (на 7 лет) по данным контурного анализа пульсовой волны, что в совокупности со снижением АД может благотворно влиять на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и способствовать уменьшению факторов риска развития неблагоприятных событий.

**Таблица 4.** Основные показатели центральной гемодинамики, жесткости аорты и магистральных артерий у пациентов в общей группе в разные сроки после РДН

Параметр	До РДН	7 дней	6 месяцев
цСАД, мм рт. ст.	155,5 [143,5;178,5]	140,5* [128;160]	144* [128,5;152,5]
цДАД, мм рт. ст.	80,5 [71;89]	75 [71;89]	75,5 [68;90,5]
цАДср, мм рт. ст.	109,5 [101,5;119]	102,5 [96;110]	102 [93,5;112,5]
цПАД, мм рт. ст.	62 [56;78]	54** [52;66]	56** [50;70]
ИАц, %	16,5 [12,5;24,5]	15,5 [12;28]	15,5 [12,5;20]
ИАц 75, %	11 [8;16]	11,5 [7;19]	11,5 [9;13,5]
«Сосудистый возраст»	58 [47;67]	57 [48;59]	52* [45;60]

\* p<0,05; \*\* p<0,01

### Показатели кровоснабжения и функционального состояния почек

Анализ результатов доплеровского исследования почечных артерий и клинико-биохимических анализов не выявил отрицательного влияния РДН на параметры кровоснабжения и функционального состояния почек. При этом, стоит отметить, что, если в общей группе достоверного улучшения кровоснабжения почек выявлено не

было, то в группе «ответчиков» отмечено некоторое улучшение кровоснабжения почечных клубочков и значимое уменьшение уровня протеинурии (таблица 5 и 6). Полученные данные указывают с одной стороны на улучшение кровоснабжения почек после вмешательств в основном за счет нормализации функции почек на микроциркуляторном уровне, с другой стороны - на улучшение функционального состояния почек и, вероятно, является следствием стойкого снижения АД после РДН.

**Таблица 5.** Динамика функционального состояния почек по данным дуплексного сканирования почечных артерий

Параметр	Общая группа, n=21		Ответчики, n=12		Неответчики, n=9	
	До РДН	Через 6 мес.	До РДН	Через 6 мес.	До РДН	Через 6 мес.
<b>Ствол почечной артерии</b>						
Vmax, см/с	77 [67,6;86]	73,4 [56,1;85,7]	84 [77;87,7]	70,3 [66,1;81,2]	68 [55;76,2]	76,5 [45,6;93,7]
Vmin, см/с	18,2 [16;23]	19,5 [16,8;22,8]	21,7 [16;23,6]	19,5 [17,8;25,2]	17,8 [14;18,7]	18 [16,4;20,3]
Ratio, см/с	3,9 [3,4;4,14]	3,45 [3,04;4,12]	3,9 [3,6;4,2]	3,4 [3;3,8]	3,8 [2,5;4,1]	3,5 [3,2;5,03]
RI	0,75 [0,7;0,76]	0,72 [0,68;0,79]	0,75 [0,72;0,8]	0,73 [0,71;0,79]	0,74 [0,6;0,76]	0,72 [0,68;0,8]
<b>Междольковые артерии</b>						
Vmax, см/с	22,8 [19,7;25,7]	22,2 [18,9;29,5]	19,7 [16,1;26]	22* [16,7;33,8]	24 [22,8;25,7]	25 [20;28,9]
Vmin, см/с	7,1 [6,8;7,3]	6,46[4,46;8,43]	7,2 [6,9;8]	7,4 [5,6;8,6]	6,76[6,6;7,3]	6,15[4,4;7,7]
Ratio, см/с	3,4 [2,8;3,6]	3,65 [2,8;4,57]	2,9 [2,25;3,3]	3,2 [2,6;4,4]	3,5 [3,4;3,6]	3,8 [3,33;5]
RI	0,7 [0,63;0,72]	0,74 [0,63;0,8]	0,64 [0,53;0,69]	0,71 [0,61;0,78]	0,72 [0,7;0,72]	0,75 [0,71;0,8]
* p < 0,05						

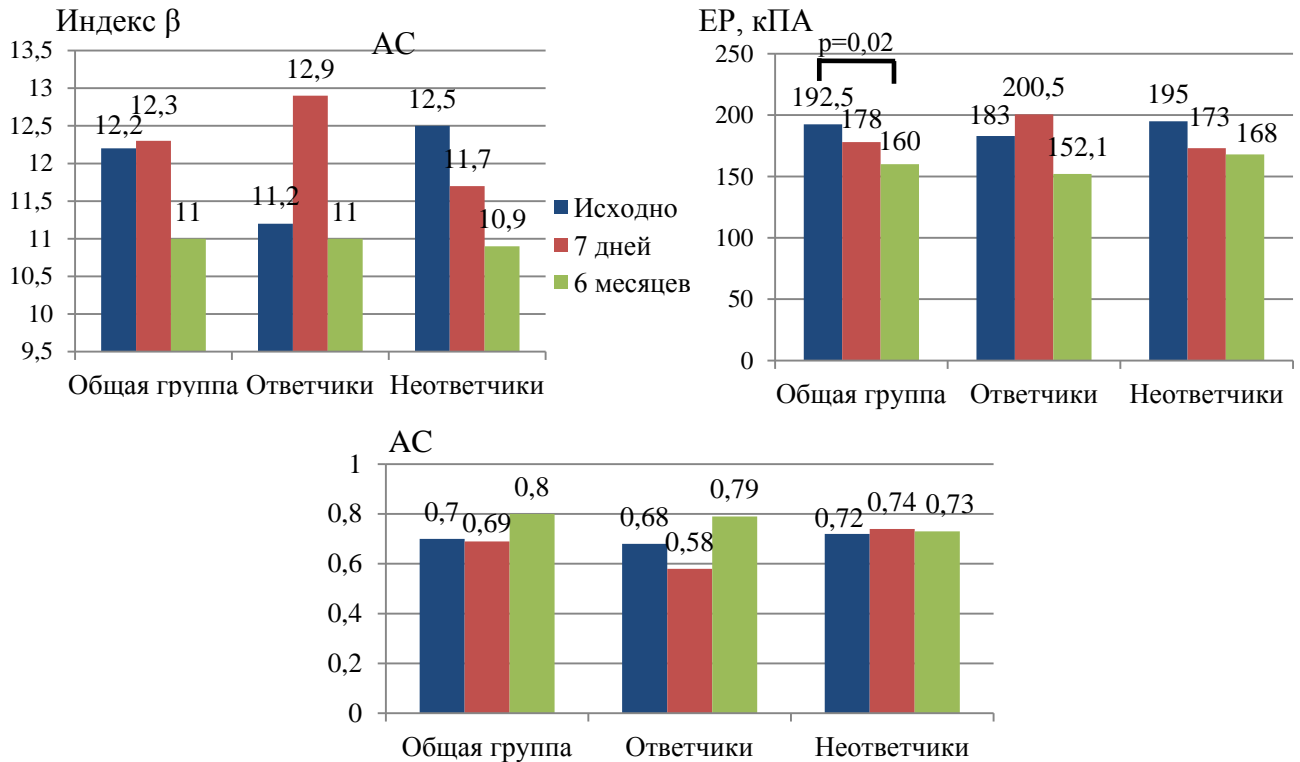
**Таблица 6.** Лабораторные показатели функционального состояния почек

Параметр	Общая группа, n=21		Ответчики, n=12		Неответчики, n=9	
	До РДН	Через 6 мес.	До РДН	Через 6 мес.	До РДН	Через 6 мес.
Креатинин, мкг/мл	77 [64;86]	82 [64;103]	79,7[68;90]	76[64;100]	64[63;83]	80[64;103]
	p=0,8		p=0,9		p=0,06	
СКФ(MDRD), мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	79,9[66,5;93]	69,3[65,4;84]	69[63,4;87,2]	71,8[57,83]	84[73;113]	69,3[69;84]
	p=0,5		p=0,7		p=0,3	
Мочевина, ммоль/л	5,45 [4,8;6,6]	6,4 [5,3;7,1]	5,6 [4,8;7]	6,3[5,6;7]	5,5[5;6,6]	6,7[5;8,8]
	p=0,14		p=0,2		p=0,4	
Калий, ммоль/л	4,35[4,2;4,7]	4,2 [3,9;4,6]	4,4 [4,3;4,9]	4 [3,8;4,6]	4,3[4;4,5]	4,3[3,9;4,6]
	p=0,3		p=0,2		p=0,7	
Белок мочи, г/л	0,08 [0,03;0,1]	0,03 [0,02;0,06]	0,08 [0,02;0,23]	0,025 [0;0,04]	0,08 [0,03;0,1]	0,03 [0,02;0,1]
	p=0,08		p=0,04		p=0,7	

### Оценка функциональных свойств артериальной стенки

Исследование жесткости сосудистой стенки показало, что в разные сроки после РДН отмечается некоторое улучшение параметров артериальной жесткости магистральных артерий. Так в группе «ответчиков» в ранние сроки после процедуры

отмечено снижение СПВпл, а в отдаленные сроки было выявлено достоверное снижению СПВкф (рисунок 8, таблица 7). Различная динамика скоростных показателей объясняется воспроизводимостью методик определения.



**Рисунок 8.** Динамика показателей локальной жесткости сонных артерий у пациентов с РАГ в разные сроки после РДН

**Таблица 7.** Динамика показателей региональной жесткости в группах «ответчиков» и «неответчиков» в разные сроки после РДН

Параметр	Ответчики (n=12)			Неответчики (n=9)		
	исходно	7 дней	6 месяцев	исходно	7 дней	6 месяцев
СПВкф, м/с	10,8 [9,7;12,8]	10,8 [8,9;12,3]	9,4* [9;11,8]	10,7 [10,1;11,4]	9,4 [8,7;11]	11,8 [8,8;12,2]
СПВпл, м/с	15,8 [13,4;16,7]	14,4** [12;14,8]	13,9 [13,3;16,5]	15,2 [13,2;18,8]	14,5 [13;18,6]	15,2 [13;17,3]
САVI	8,3 [8;9,6]	8,2[7,6;9]	8,4 [7,9;9]	8,2 [7,1;9]	8[7;9,2]	8,3 [7;9,2]
ИАц, %	22 [17;25]	22[13;34]	18 [12;28]	13 [11;15]	13*[10;15]	14*[13;16]
ИАц_75,%	14 [11;19]	18[12;20]	13 [11;15]	8 [8;11]	7 [7;11]	9 [8;13]

\* p<0,05; \*\* p<0,01.

Поскольку известно, что СПВ, как маркер артериальной жесткости, напрямую зависит от уровня АД, для исключения влияния АД нами проводилась оценка САVI (индекса сосудистой жесткости, независимого от уровня АД), который оставался неизменным после РДН на протяжении всего наблюдения. Таким образом, можно предположить, что выявленные улучшения сосудистой жесткости (снижение СПВ) являются следствием снижения АД и уменьшения индекса аугментации (отражения), что также подтверждается отсутствием изменений значений СПВ у пациентов в



группе «неответчиков». Увеличение индекса аугментации в группе «неответчиков» обусловлено сохраняющимися высокими цифрами АД и как следствие снижением эластических свойств артериальной стенки.

### **Функциональное состояние микроциркуляторного русла и функция эндотелия**

Жесткость сосудов определяется не только структурными элементами сосудистой стенки и уровнем АД, но и регуляторными механизмами к которым относятся функция эндотелия и активность симпатической нервной системы. Так по данным окклюзионной пробы исходно у большинства больных (80%) была выявлена дисфункция эндотелия артерий верхних конечностей среднего и мелкого калибра, которая сохранялась после РДН (таблица 8 и 9), а проведенный амплитудно-частотный вейвлет-анализ не выявил после РДН каких-либо изменений в активности тонус формирующих механизмов модуляции кровотока в МЦР кожи. При этом из «пассивных» механизмов была выявлена тенденция к увеличению амплитуды пульсовых колебаний (Ак), что указывает на повышение притока артериальной крови в МЦР и улучшение базальной перфузии. Тестирование функционального состояния МЦР кожи выявило достоверное снижение констрикторной активности микрососудов кожи при дыхательной пробе у пациентов после эффективной РДН (таблица 10). Поскольку изменение тонуса сосудов при дыхательной пробе отражает симпатическую регуляцию, полученные данные свидетельствуют об уменьшении симпатического влияния на МЦР кожи после эффективной РДН. Таким образом, можно предположить, что радиочастотное воздействие на симпатические волокна почечных артерий приводит к генерализованному снижению симпатического тонуса мелких сосудов, улучшению микроциркуляции, но не оказывает влияния на вазомоторную функцию эндотелия.

**Таблица 8.** Результаты окклюзионной пробы у больных в разные сроки после РДН

Параметр	исходно	7 дней	6 месяцев	$\Delta\%1-2$	$\Delta\%1-3$
Индекс окклюзии по сдвигу фаз	5,4 [5;8,9]	5,4[4,8;7,8]	4,8 [3,5;6,9]	0	-11,1
Индекс окклюзии по амплитуде	1,3 [1,2;2]	1,4 [1;1,5]	1,6 [1,3;1,8]	7,6	23,1
p > 0,05					

**Таблица 9.** Результаты окклюзионной пробы в группах «ответчиков» и «неответчиков» в разные сроки после РДН

Параметр	Ответчики (n=12)			Неответчики (n=9)		
	исходно	7 дней	6 месяцев	исходно	7 дней	6 месяцев
Индекс окклюзии по сдвигу фаз	6,1 [5,1;8,9]	5,4 [4,8;7,1]	6,3 [3;8,3]	5,3 [4;7,6]	5,4 [4,2;10,3]	4,4 [3,8;5,7]
Индекс окклюзии по амплитуде	1,3 [1,1;1,9]	1,4 [1,1;1,5]	1,5 [1,1;1,8]	1,4 [1,3;2,2]	1,5 [1;1,7]	1,8 [1,4;1,9]
p > 0,05						

**Таблица 10.** Параметры базальной перфузии и функциональных проб по данным лазерной доплеровской флоуметрии в разные сроки после РДН

Показатели	До РДН	Через 7 дней	Через 6 месяцев	P1-2	P1-3	
М (пф)	4,8 [3,7;5,9]	4,5 [2,6;6,2]	6,35 [4,3;7,5]	0,78	0,09	
Аэ (пф)	0,2 [0,14;0,31]	0,25 [0,17;0,31]	0,19 [0,14;0,29]	0,61	0,44	
Ан (пф)	0,17 [0,12;0,29]	0,19 [0,12;0,34]	0,24 [0,14;0,32]	0,9	0,8	
Ам (пф)	0,11 [0,05;0,16]	0,11 [0,09;0,14]	0,12 [0,1;0,18]	0,57	0,61	
Ав (пф)	0,08 [0,06;0,13]	0,1 [0,07;0,2]	0,12 [0,08;0,17]	0,9	0,54	
Ак (пф)	0,16 [0,12;0,18]	0,14 [0,11;0,23]	0,18 [0,11;0,22]	0,3	0,059	
ДП	ΔМ (%)	42,5 [31,5;55,5]	52 [40;55]	48 [27;57]	0,44	0,34
	t (сек)	9,5 [9;12]	10 [9;11]	11 [8;11]	0,47	0,72
ВО	ΔМ (%)	60 [55,5;65,5]	64,5 [59,5;69]	68 [49;71]	0,9	0,89
	t (сек)	42 [35;51]	52,5 [32;97,5]	48 [29;80]	0,23	0,76
ТП	ΔМ (%)	376 [242;492]	347,5[225;503,5]	298 [253;410]	0,87	0,67
АО	ΔМ (%)	292 [176;332]	227,5 [192;324]	245 [183,5;303]	0,21	0,3
	t (сек)	14,5 [10;23]	19,5 [12;26]	25 [18;27,5]	0,59	0,87
	t 1/2	49,5 [32;93]	51,5 [41,5;64,5]	69 [33,5;84]	0,6	0,7

### Изучение нейрогуморальных параметров

Исходно у 48% обследуемых пациентов уровень норадреналина превышал пороговое значение, а у некоторого этого превышения составило 2-3 нормы. Так в группе «ответчиков» норадреналин был повышен у 23,8%, в группе «неответчиков» - у 55,6%, при этом достоверного по данному параметру группами не отличались. Также были выявлены исходно повышенные значения общей ВСР у наблюдаемых пациентов, что объясняется нестабильностью гемодинамики и в свою очередь подтверждается повышенной варСАД. Проведение РДН позволило снизить и нормализовать варСАД и нормализовать общую ВСР (таблица 11). При этом снижение последней ниже критического, что само по себе связано с повышением количества факторов риска, отмечено не было. Таким образом, выявленное в нашем исследовании снижение общей ВСР после РДН у данной категории больных не рассматривается как фактор неблагоприятия, а в данном случае даже может свидетельствовать о некотором улучшении прогноза заболевания.

**Таблица 11.** Вариабельность сердечного ритма и вариабельность среднесуточного САД по данным СМАД в общей группе (n=12) в разные сроки после РДН

Параметр	Исходно	7 дней	6 месяцев	Δ% 1-2	Δ% 1-3
ЧСС, уд./мин	66[59;71]	63,5[60,5;72,2]	64[60;75]	-3,8	-3
СВВР, мсек	652 [524;824]	636* [456;652]	572≠ [412;784]	-2,5*	-12,3≠
SDNN, мсек	124[92;136]	112 [100;116]	104 [76;132]	-9,7	-16,1
SDANN, мсек	114[82;122]	100 [84;104]	92 [68;120]	-12,3	19,3
RMSDD, мсек	23,3 [16;32]	20** [12;28]	18,2* [8;24]	-14,3**	-22,1*
TI	0,3 [0,28;0,35]	0,29 [0,22;0,35]	0,29 [0,24;0,36]	-1,7	-1,7
варСАД, мм рт. ст.	17,13 [13;20,2]	13,3* [10,3;16,8]	12,8 [11,7;17,2]	-22,6*	-25,2

\* p < 0,05; \*\* p < 0,07; ≠ p=0,05;

Для оценки вегетативного контроля ритма сердца использовался метод спектрального анализа короткой записи ЭКГ, как «золотой стандарт» оценки ВСР (таблица 12 и 13) и спектральный анализ САД (таблица 14) и ДАД (таблица 15). После РДН были выявлены достоверные изменения исследуемых параметров, однако, в связи с небольшим количеством наблюдений в подгруппах, мы можем говорить только о тенденции к изменению данных параметров. Так, после РДН было выявлено повышение активности парасимпатического и снижение симпатического влияния на сердечный ритм, что проявляется в увеличении высокочастотных компонентов ВСР и АД, как в абсолютных, так и в нормализованных единицах и снижением низкочастотных составляющих.

**Таблица 12.** Спектральный анализ ЭКГ в общей группе (n=21) в разные сроки после РДН

Параметр	Исходно	7 дней	6 месяцев
ОМ, мсек <sup>2</sup>	887,7 [242,8;1524,7]	895,2 [260,8;1487,4]	603,9 [275,4;1864,6]
НЧ, мсек <sup>2</sup>	190,7 [65,4;389,7]	164,7 [77,7;268,9]	200,6 [63,1;685,4]
НЧ, н.е.	45,5 [27,1;67,8]	36,7 [24,5;58,2]	31,7 [26,1;47,3]
ВЧ, мсек <sup>2</sup>	165,1 [46,8;425,7]	101,1 [53,2;473,1]	324,7 [61,6;1192,8]
ВЧ, н.е.	44,9 [30,3;58,9]	51,6 [36,7;60,2]	56* [45,7;70,7]
НЧ/ВЧ, н.е.	0,9 [0,53;2,93]	0,61 [0,36;1,53]	0,58 [0,43;1,37]

\*p < 0,05

**Таблица 13.** Спектральный анализ ЭКГ в группах «ответчиков» и «неответчиков» в разные сроки после РДН

Параметр	Ответчики, (n=12)			Неответчики, (n=9)		
	Исходно	7 дней	6 месяцев	Исходно	7 дней	6 месяцев
ОМ, мсек <sup>2</sup>	1118 [320;2230]	942,8 [404;1800]	547,5 [303;1865]	810 [188;1027]	895,2 [152;1487]	731,2 [109;7098]
НЧ, мсек <sup>2</sup>	352,5 [103;418,6]	197,7 [84,4;312]	233,6 [71;362,8]	152,2 [65,4;191]	136,8 [22;260,8]	112 [22;1480,4]
НЧ, н.е.	45,7 [29,3;69,8]	42,4 [26,8;60,3]	35,8 [28,1;56,8]	45,5 [27,1;67,8]	25,2 [19,3;42,6]	28,7 [25,3;47,3]
ВЧ, мсек <sup>2</sup>	155,7 [62,4;700]	88,8 [53;379]	311 [61,6;684]	172,9 [24;360,7]	462,9* [52,3;607]	431,6* [34,1;2986]
ВЧ, н.е.	39,6 [26,2;64]	48,3 [36;59,7]	56* [41,5;63,9]	48,3 [32,2;51,7]	51,6 [36,7;75,5]	56 [45,7;74,7]
НЧ/ВЧ, н.е.	1,2 [0,45;2,78]	0,87 [0,4;1,67]	0,64 [0,44;1,66]	0,9 [0,53;2,93]	0,36 [0,34;0,88]	0,47 [0,35;1,04]

\*p < 0,05

При проведении активной ортостатической пробы у 8 (38,1%) больных исходно была диагностирована ОГ. Во всех случаях ОГ диагностировалась за счет снижения ДАД > 10 мм рт. ст. При этом отмечено, что после РДН ОГ регистрировалась реже, и наблюдалось менее выраженное снижение ДАД. Беря во внимание тот факт, что в формировании ДАД большую роль играют эластические свойства сосудов, можно предположить, что РДН улучшает эластические свойства сосудистой стенки, что также подтверждается полученными нами результатами.

**Таблица 14.** Влияние РДН на спектральный анализ систолического артериального давления

Параметр	Общая группа (n=21)			Ответчики (n=12)			Неответчики (n=9)		
	До РДН	7 дней	6 месяцев	До РДН	7 дней	6 месяцев	До РДН	7 дней	6 месяцев
ОМ, мсек <sup>2</sup>	64,1 [12,3;107,5]	16,6* [10,2;41,7]	27,8 [18,9;56,1]	68,9 [27,5;110]	16,1 [11,4;41,7]	24,8 [15,8;40,6]	23,6 [6,7;87,2]	19,2 [7,8;46,3]	40,3 [22,4;115,3]
НЧ, мсек <sup>2</sup>	15,1 [4,1;25,2]	4,8* [1,8;8,9]	5,25 [3,3;14,9]	18,1 [9,6;26,4]	5,4* [1,8;8,9]	3,7* [1,9;12,3]	5,8 [2,5;9]	2,2 [1,5;9,3]	10,4 [3,3;40,3]
НЧ, н.е.	48,5 [27,6;57,6]	36,4* [26,2;50,4]	32,2* [22,1;41,1]	53,7 [39;56,2]	37,2 [27,2;50,4]	31,9* [27,4;41,1]	39,9 [26,2;73,6]	30,9* [23,8;54,2]	36,1 [19;66,3]
ВЧ, мсек <sup>2</sup>	4,3 [2,1;24,9]	2,8 [1,8;13]	4,3 [2,8;15,6]	13,2 [4;30,3]	4,2 [1,8;13]	3,2 [2,3;5,03]	2,1 [1,9;4,3]	2,7 [1,7;15,7]	15,6* [3,1;19,1]
ВЧ, н.е.	29,1 [21,5;39,1]	47,9* [26,9;55,4]	42,6 [10,9;59,1]	32,6 [20,7;41,2]	49,5 [31;58,9]	41,1 [5,7;48]	24,9 [21,7;32,5]	40,8 [21,7;53,6]	55,8* [26,2;64,1]
НЧ/ВЧ	1,42 [0,9;2,9]	0,76 [0,6;2,1]	1,04 [0,5;2,9]	1,5 [0,9;2,5]	0,8 [0,6;2,1]	1,3 [0,6;5,04]	1,2 [1,1;3,5]	0,76* [0,4;2,1]	0,67 [0,24;2,5]

\*p < 0,01; \*\*p < 0,05

**Таблица 15.** Влияние РДН на спектральный анализ диастолического артериального давления

Параметр	Общая группа (n=21)			Ответчики (n=12)			Неответчики (n=9)		
	До РДН	7 дней	6 месяцев	До РДН	7 дней	6 месяцев	До РДН	7 дней	6 месяцев
ОМ, мсек <sup>2</sup>	10,3 [3,2;43,7]	6,9 [2,2;14,9]	16,6 [5,25;23,2]	33,3 [7,5;53]	5,9* [1,6;14,9]	16 [4,1;23,6]	5,1 [2,04;9,4]	10,8 [2,2;27,8]	17,2 [5,3;23,2]
НЧ, мсек <sup>2</sup>	2,2 [1,4;6,8]	1,1** [0,6;2]	2,05 [1,1;6,7]	13,5 [4,4;32,5]	4,7** [1,1;6,7]	7,7 [2,9;20,2]	1,5 [0,9;2,2]	1,1 [0,6;2]	2,3 [1;12]
НЧ, н.е.	52,6 [40,5;69,3]	51,3 [42;62,2]	42,5 [28,8;63,6]	52,1 [38,6;67,1]	50,7 [34,5;62,2]	42,6 [31,1;44,3]	52,6 [40,5;69,3]	51,4 [43,9;69,4]	41,1 [22,1;69,5]
ВЧ, мсек <sup>2</sup>	1,2 [0,6;4,7]	5,1 [0,3;1,34]	1,5 [1,02;2,5]	2,7 [0,9;22,7]	1,05 [0,2;1,4]	1,6 [1,02;2,2]	0,6 [0,37;0,65]	0,5 [0,3;0,6]	1,24* [0,95;4,4]
ВЧ, н.е.	26,2 [16,7;39,7]	33,1 [21,7;37,2]	28,3 [16,9;51,3]	29 [23,2;42,1]	34 [26,9;41,6]	29,1 [11,5;47,3]	26,1 [12,5;31,9]	25,6 [15,9;37,2]	27,5 [21;58,6]
НЧ/ВЧ	2,47 [1,1;3,1]	1,78 [0,19;2,7]	1,3 [0,7;3,9]	2 [1,1;2,9]	1,7 [1,01;2,3]	1,7 [0,8;7]	2,7 [1,4;4,8]	2,7 [0,9;3,5]	0,84 [0,5;3,5]

\*p < 0,01; \*\*p < 0,05

### Поиск предикторов эффективности выполнения РДН

Из 8 больных с исходно диагностированной ОГ, 7 (87,5%) были в дальнейшем классифицированы как «ответчики». У большинства из этих больных также исходно наблюдалось снижение ЧБР. Известно, что в норме артериальный барорефлекс работает в двух направлениях. Во-первых, он по механизму обратной связи удерживает колебания АД в необходимом диапазоне. Во-вторых, он устанавливает некое значение, вокруг которого будет колебаться АД. Таким образом, при сохранной ЧБР при ортостатической пробе, компенсаторные механизмы обеспечивают поддержание АД на оптимальном уровне. В случае, если ЧБР снижена и нарушены компенсаторные реакции, при ортостатической пробе будет наблюдаться выраженное снижение АД, что проявляется в виде ОГ. Поэтому можно предположить, что РДН, выполненная больным РАГ, у которых нарушены компенсаторные механизмы, участвующие в поддержании АД, будет приводить к стойкому гипотензивному эффекту. В случае же сохраненных компенсаторных механизмов (нормальная ЧБР, нормотензивная и гипертензивная ортостатическая реакция) эти механизмы включаются и после РДН и поддерживают «привычное» для организма АД, что проявляется в виде отсутствия эффекта от вмешательства. Сравнительный анализ всех изучаемых показателей выявил достоверные различия между группами по уровню исходного среднесуточного и среднедневного АД и временными показателям ВСП (таблица 16, 17, 18).

**Таблица 16.** Сравнительная оценка клинико-anamnestических и исходных лабораторных параметров в группах «ответчиков» и «неответчиков»

Фактор	Ответчики, n=12	Неответчики, n=9	p
Клинико-anamnestические параметры			
Пол, мужской	3 (24,9%)	4 (44,4%)	0,4
Возраст, лет	58 [50,5;66,5]	52 [49;60]	0,5
Индекса массы тела	28 [26;31]	30 [27;32]	0,4
Отягощенная наследственность	8 (66,4%)	6 (66,6%)	0,7
Длительность АГ, лет	23,5 [11;30]	20 [15;24]	0,8
Сахарный диабет 2 типа	4	2	0,58
СОАС	2	2	0,75
ПИКС/ ОНМК	6/5 (50%/41,7%)	3/3 (33,3%/33,3%)	0,46/0,7
Количество гипотензивных препаратов	5 [5;5]	5 [5;5]	0,7
Клиническое САД, мм рт. ст.	178 [171;180]	178 [170;190]	0,72
Клиническое ДАД, мм рт. ст.	99 [92;100]	100 [96;110]	0,51
Лабораторные параметры			
Креатинин, мкг/мл	77 [64;86]	64 [63;83]	0,2
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	79,9 [66,5;93]	84 [72,8;112,7]	0,17
Мочевина, мкмоль/л	5,45 [4,8;6,6]	5,45 [4,7;6,6]	0,8
Калий, ммоль/л	4,35 [4,15;4,7]	4,3 [4,1;4,5]	0,32
Белок мочи, г/л	0,08 [0,03;0,1]	0,08 [0,03;0,1]	0,7
Норадреналин, пг/мл	259,7[32,2;682,3]	488 [197,8;918,7]	0,47
Адреналин, пг/мл	17,1 [8,8;31,24]	15,05 [12,12;39]	0,66

**Таблица 17.** Сравнительная оценка суточного профиля АД по данным СМАД в группах «ответчиков» и «неответчиков»

Параметр	Ответчики, n=12	Неответчики, n=9	p
Среднесуточные			
- САД, мм рт. ст.	158,15 [151;174,5]	149 [145;1149]	<b>0,049</b>
- ДАД, мм рт. ст.	90,5 [79;100,5]	90 [82;93]	0,7
- ЧСС, уд./мин	63,5 [59;72]	66 [62;68]	0,86
Среднедневные			
- САД, мм рт. ст.	168,45 [150;180,5]	150 [147;153]	<b>0,04</b>
- ДАД, мм рт. ст.	95,7 [83;103,5]	94 [84;96]	0,6
- ЧСС, уд./мин	65,3 [61,5;76]	67 [65;72]	0,8
Среднечасовые			
- САД, мм рт. ст.	149 [142,9;162]	144 [141;147]	0,3
- ДАД, мм рт. ст.	80,4 [74;90,5]	83 [76;91]	0,9
- ЧСС, уд./мин	59 [55;62,5]	61 [58;64]	0,45
варСАД, мм рт. ст.	17,87 [13,6;20,2]	13,7 [8,5;20,2]	0,23

Спектральный анализ вариабельности ДАД также продемонстрировал разницу между группами, как за счет повышения общего спектра, так и за счет компонентов, отражающих симпатическую и парасимпатическую активность у «ответчиков» на РДН (таблица 19, 20). Однако эти отличия касались только параметров, измеряемых в абсолютных единицах, и не затронул их в относительных единицах измерения, а также не было выявлено различий между группами в спектральном анализе вариабельности САД, что не позволяет однозначно трактовать полученные данные, и требует дальнейшего изучения.

**Таблица 18.** Исходные показатели артериальной жесткости, индекса аугментации, уровня центрального АД, контурного анализа и окклюзионной пробы в группах «ответчиков» и «неответчиков»

Параметр	Ответчики, n=12	Неответчиков, n=9	P
СПВкф, м/сек	10,8 [9,7;11,4]	11 [10,1;12,6]	0,18
СВПпл, м/сек	15,5 [13,4;16,7]	15,6 [14,2;18,6]	0,7
САVI	8,3 [8;9,2]	8,6 [7,5;9,4]	0,7
цСАД, мм рт. ст.	155,5 [130;169]	136,5 [135;139]	0,19
цДАД, мм рт. ст.	81,5 [71;96]	80,5 [69;89]	0,7
цАДср, мм рт. ст.	112 [97;129]	103 [97;108]	0,6
цПАД, мм рт. ст.	73 [66;77]	60 [52;76]	0,3
ИАц, %	22 [17;25]	13 [11;16]	0,1
ИАц 75, %	14 [11;19]	8,5 [8;14]	0,069
«Сосудистый возраст», лет	61,5 [50;69]	56 [47;64]	0,4
Индекс окклюзии по амплитуде	1,25 [1,1;1,6]	1,4 [1,3;2,4]	0,18
Индекс окклюзии по сдвигу фаз	6,45 [5,2;8,9]	5,1 [3,7;6]	0,1

**Таблица 20.** Сравнительная оценка показателей спектрального анализа вариабельности АД в группах «ответчиков» и «неответчиков»

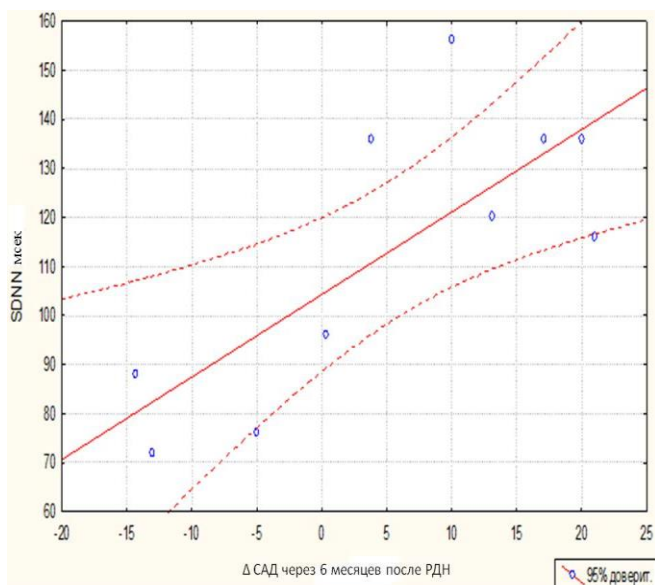
Параметр	Ответчики, n=12	Неответчики, n=9	p
Систолическое артериальное давление			
ОМ, мсек <sup>2</sup>	68,9 [27,5;110]	23,6 [6,7;87,2]	0,44
НЧ, мсек <sup>2</sup>	18,1 [9,6;26,4]	5,8 [2,5;9]	0,13
НЧ, н.е.	53,7 [39;56,2]	39,9 [26,2;73,6]	0,6
НЧ, мсек <sup>2</sup>	13,2 [4;30,3]	2,1 [1,9;4,3]	0,07
ВЧ, н.е.	32,6 [20,7;41,2]	24,9 [21,7;32,5]	0,49
НЧ/ВЧ	1,5 [0,9; 2,5]	1,2 [1,1;3,5]	0,61
Диастолическое артериальное давление			
ОМ, мсек <sup>2</sup>	33,3 [7,5;53]	5,1 [2,04;9,4]	<b>0,03</b>
НЧ, мсек <sup>2</sup>	13,5 [4,4;32,5]	1,5 [0,9;2,2]	<b>0,02</b>
НЧ, н.е.	52,1 [38,6;67,1]	52,6 [40,5;69,3]	0,93
НЧ, мсек <sup>2</sup>	2,7 [0,9;22,7]	0,6 [0,37;0,65]	<b>0,02</b>
ВЧ, н.е.	29 [23,2;42,1]	26,1 [12,5;31,9]	0,39
НЧ/ВЧ	2 [1,1;2,9]	2,7 [1,4;4,8]	0,45

**Таблица 19.** Сравнительная оценка вариабельности сердечного ритма на длинной записи ЭКГ в группах «ответчиков» и «неответчиков»

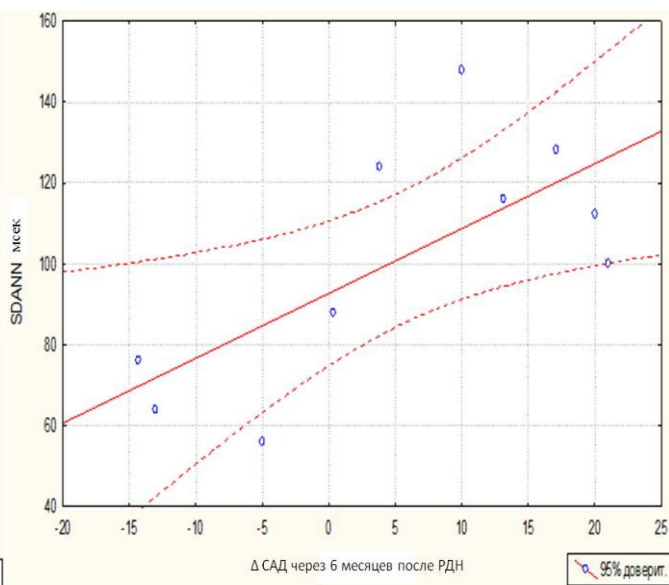
Параметр	Ответчики, n=12	Неответчики, n=9	p
СВВР, мсек	780 [540;948]	532 [516;564]	0,2
SDNN, мсек	136 [120;136]	88 [76;96]	<b>0,01</b>
SDANN, мсек	120[112;128]	76 [64;88]	<b>0,01</b>
TI	0,34 [0,28;0,35]	0,29 [0,28;0,3]	0,08
RMSDD, мсек	24 [16;36]	20 [16;20]	0,5

Таким образом, группу «ответчиков» составляли более тяжелые пациенты, с более тяжелым течением АГ.

Нами была выявлена корреляционная связь между степенью снижения АД после РДН и исходными значениями SDNN и SDANN (рисунок 8 и 9). Значения 25 перцентилей параметров, достоверно различающихся в группах «ответчиков» и «неответчиков», можно рассматривать как пороговые при прогнозировании гипотензивного эффекта РДН. Эти значения для среднесуточного САД составили 151мм рт.ст., среднедневного – 155 мм рт.ст., SDNN – 120 мсек, SDANN – 112 мсек.



**Рисунок 8.** Корреляционная связь между SDNN и динамикой САД через 6 месяцев после РДН ( $r=0,76$ ,  $p<0,05$ ).



**Рисунок 9.** Корреляционная связь между SDANN и динамикой САД через 6 месяцев после РДН ( $r=0,7$ ,  $p<0,05$ ).

Несмотря на небольшое количество наблюдений, были выявлены маркеры, отражающие выраженность гипотензивного эффекта после проведения РДН, к которым относятся исходно высокий уровень САД (более  $> 151$  мм рт. ст.) по данным СМАД, значения SDNN  $> 120$  мсек и SDANN  $> 112$  мсек по данным спектрального анализа ЭКГ, исходное наличие ортостатической гипотензии. Определение этих параметров на этапе подготовки к РДН позволит прогнозировать гипотензивный «ответ» на процедуру у больных с рефрактерной артериальной гипертензией.

## Выводы

1. Частота рефрактерной артериальной гипертензии в отделе гипертензии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова за 5 лет составила 30,6%. При отборе кандидатов для проведения ренальной денервации частота диагностики истинной первичной РАГ составила 64,8 %.
2. Радиочастотная денервация почечных артерий у всех пациентов с истинной первичной РАГ приводит к непосредственному и отдаленному (6 месяцев) снижению клинического АД. У 57,1% пациентов с РАГ радиочастотная денервация почечных артерий приводит к достоверному снижению АД по данным СМАД, а также улучшению показателей центрального АД в ранние сроки после РДН с сохранением гипотензивного эффекта через 6 месяцев после вмешательства.



3. Радиочастотная денервация почечных артерий у больных РАГ не приводит к ухудшению функции почек и неблагоприятным изменениям в почечных артериях. При этом у “ответчиков” на РДН (по данным СМАД) отмечается достоверное снижение протеинурии.
4. У больных РАГ после эффективной радиочастотной денервации почечных артерий в ранние сроки отмечается достоверное снижение такого параметра артериальной жесткости, как СПВ<sub>пл</sub>, а в отдаленные сроки – СПВ<sub>кф</sub>. Показатель «сосудистого возраста» по данным контурного анализа фотоплетизмограммы пальца достоверно снижается через 6 месяцев после денервации.
5. По данным лазерной доплеровской флоуметрии кожи эффективная радиочастотная денервация почечных артерий приводит к снижению тонуса сосудов микроциркуляторного русла, что способствует улучшению базальной перфузии.
6. По данным спектрального анализа вариабельности сердечного ритма и давления эффективная РДН почечных артерий сопровождается снижением показателей активности симпатического отдела и увеличением активности парасимпатического отдела нервной системы.
7. Маркерами эффективности денервации почечных артерий являются исходные цифры среднесуточного систолического АД более 151 мм рт. ст. по данным СМАД, такие значения временных параметров вариабельности сердечного ритма как SDNN и SDANN, а также наличие ортостатической гипотензии.

### **Практические рекомендации**

1. При неэффективности лекарственной терапии следует рассматривать ренальную денервацию в качестве дополнительного компонента в структуре комплексного гипотензивного лечения у пациентов с истинной первичной рефрактерной артериальной гипертонией.
2. Для индивидуального прогнозирования гипотензивного эффекта ренальной денервации всем кандидатам на этапе отбора целесообразно проводить суточное мониторирование АД, временной анализ 24-часовой записи ЭКГ и активную ортостатическую пробу. При величине исходных значений среднесуточного САД > 151 мм рт. ст., SDNN > 120 мсек и SDANN > 112 мсек по данным временного анализа вариабельности сердечного ритма сердца и диагностированной ортостатической гипотензии вероятность эффективности ренальной денервации (снижение среднесуточного САД по данным СМАД  $\geq$  5 мм рт. ст. через 6 месяцев после процедуры) возрастает.

**СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Матчин Ю.Г., Григин В.А., Данилов Н.М., Щелкова Г.В., Чазова И.Е. Радиочастотная денервация почечных артерий в лечении рефрактерной артериальной гипертензии – результаты годовичного наблюдения. Атмосфера. Новости кардиологии 2013; N 3, с.12-18.
2. Григин В.А., Данилов Н.М., Сагайдак О.В., Щелкова Г.В., Чазова И.Е. Методы оценки симпатической активности у пациентов с рефрактерными к лечению системными гипертензиями. Системные гипертензии № 4; 2014, с. 21-26.
3. Shelkova G.V., Grigin V.A., Danilov N.M., Zairova A.R., Rogoza A.N., Chazova I.E. Arterial stiffness and vasomotor endothelial function in patients with resistant hypertension after renal denervation. Joint Meeting ESH-ISH, Hypertension, June 13-16, 2014.
4. Grigin V.A., Danilov N.M., Matchin Y.G., Shelkova G.V., Sivakova O.A., Galitsin P.V., Chazova I.E. Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of the effectiveness of radiofrequency denervation of the renal arteries. Joint Meeting ESH-ISH, Hypertension, Athens, June 13-16, 2014.
5. Григин В.А., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Щелкова Г.В., Чазова И.Е. Радиочастотная денервация почечных артерий: в ожидании ответов. Системные гипертензии. – 2015. - Том 12, №1. - с. 8-9.
6. Grigin V.A., Danilov N.M., Shelkova G.V., Matchin Y.G., Chazova I.E. Vasovagal reaction to pain during renal sympathetic denervation as a predictor of the effectiveness of the procedure. 25th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection - Milan, June 12-15, 2015.
7. Shchelkova, G.; Danilov, N.; Grigin, V.; Gorieva, S.; Heymets, G.; Rogoza, A.; Chazova, I.E. Postural reactions in prognosis of renal sympathetic denervation effectiveness. Journal of Hypertension: June 2015. 25th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Milan, June 12-15, 2015. Doi: 10.1097/01.hjh.0000468494.74861.60.
8. Shelkova G.V., Danilov N.M., Zairova A.R., Rogoza A.N., Chazova I.E. Arterial stiffness and endothelial function in patients with resistant hypertension after renal denervation. 26th Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection Paris (France), June 10-13, 2016. Journal of Hypertension: September 2016, Volume 34. doi:10.1097/01.hjh.0000491817.72712.2b.
9. Щелкова Г.В., Заирова А.Р., Данилов Н.М., Рогоза А.Н., Чазова И.Е. Влияние радиочастотной денервации почечных артерий на артериальную жесткость и показатели центральной гемодинамики у больных рефрактерной артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2016; 13 (4): 7–12.
10. Щелкова Г.В., Заирова А.Р., Данилов Н.М., Рогоза А.Н., Чазова И.Е. Локальная артериальная жесткость и вазомоторная функция эндотелия у больных с рефрактерной артериальной гипертензией и влияние на них радиочастотной денервации почечных артерий. Кардиологический вестник 13 (2), 2017: с.10-17.