На правах рукописи



Хунхинова Симжит Андреевна

РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОСЛЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ И КРАТКОСРОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ТЕЛЕМОНИТОРИНГА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск - 2026

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте кардиологии – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Научный руководитель:
доктор медицинских наук **Фальковская Алла Юрьевна**

Официальные оппоненты:

Брагина Анна Евгеньевна	доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра факультетской терапии №2, профессор кафедры, старший научный сотрудник Института персонализированной кардиологии
Араблинский Никита Александрович	кандидат медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение рентгенхирургических методов диагностики и лечения, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, руководитель Центра телемедицины

Ведущая организация:
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Защита состоится «18» февраля 2027 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.215.04, созданного на базе Научно-исследовательского института кардиологии – филиала 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 «____» _____ 202___ года

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук — Гракова Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертационного исследования

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из наиболее значимых проблем современной кардиологии, что связано с ее широкой распространенностью, развитием поражения органов-мишеней и значительным вкладом в сердечно-сосудистую смертность (B. Zhou et al., 2021). Повышение артериального давления (АД) рассматривается как ведущий модифицируемый фактор риска ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности, инсульта и хронической болезни почек (F.D. Fuchs et al 2020; M. Burnier et al, 2023). Парадокс АГ заключается в том, что это заболевание является одной из наиболее решаемых проблем медицины и при этом одной из наиболее распространенных неудач в глобальном здравоохранении (B. Zhou et al., 2021). Несмотря на наличие большого числа эффективных антигипертензивных препаратов и современных схем комбинированной терапии, уровень контроля АД в популяции по-прежнему остается недостаточным: по данным исследования ЭССЕ-РФ3, целевых уровней артериального давления достигают лишь 27% пациентов с АГ (Ю.А. Баланова и др., 2023), что свидетельствует о сохраняющейся необходимости поиска новых подходов к лечению данной категории больных.

Наибольшие трудности в достижении контроля АД отмечаются у пациентов с резистентной АГ (РАГ), при которой целевые уровни АД не достигаются на фоне приема трех и более антигипертензивных препаратов, включая диуретик, в оптимальных или максимально переносимых дозах. Согласно крупнейшему систематическому обзору и метаанализу, распространенность истинной РАГ среди пациентов составляет 10,3% (G. Buso et al., 2024). Наличие РАГ ассоциируется с более высокой частотой поражения органов-мишеней и крайне неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом (M.L. Muiesan et al., 2013; G. Lamirault et al., 2020).

Одним из ключевых механизмов формирования и поддержания РАГ считается хроническая гиперактивация симпатической нервной системы (СНС) (G. Grassi et al., 2025), сопровождающаяся вазоконстрикцией, задержкой натрия и жидкости, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (Y. Sata et al., 2018), а также прогрессированием воспалительных и фибротических процессов в миокарде, сосудистой стенке и почечной ткани (G. Grassi et al 2024, M.P. Schlaich и др., 2003).

Степень разработанности темы исследования

Высокотехнологичным и патогенетически обоснованным способом лечения РАГ считается ренальная денервация (РДН), заключающаяся в разрушении симпатических нервных волокон почечных артерий. Итогом РДН является снижение локальной симпатической активности почек и глобального симпатического тонуса (A. Biffi et al., 2023). Результаты выполненных исследований продемонстрировали эффективность и безопасность РДН (D. Vukadinović et al., 2024; X. Chen et al., 2025), что позволило включить процедуру в большинство мировых клинических рекомендаций по лечению АГ. Вместе с тем сведения об отдаленном антигипертензивном эффекте РДН и его устойчивости остаются ограниченными; в Российской Федерации опубликовано лишь небольшое число работ, отражающих результаты более 5 лет наблюдения, однако их ограничением служит небольшое число наблюдений (П.В. Глыбочко и др., 2018; М.В. Ионов и др., 2021).

В последние годы больше внимания уделяется потенциальным органопротективным эффектам РДН. Однако остается неясным, какие факторы ограничивают их реализацию, а при каких клинических фенотипах эта эффективность оказывается наиболее выраженной. К числу нерешенных вопросов органопротекции после РДН относится значимость замедления поражения почек при сахарном диабете 2-го типа (СД2) ввиду крайне неблагоприятного почечного прогноза, а также регресса гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у больных ИБС, характеризующихся высоким бременем сосудистой жесткости (C.R.L. Cardoso et al., 2020; L. Xie et al., 2024; A.A. Mohammad et al., 2024). В рамках концепции левожелудочково-артериального взаимодействия повышенная сосудистая жесткость и связанная с ней пульсатильная нагрузка рассматриваются как самостоятельные факторы прогрессирования ГЛЖ, независимо от уровня АД, что может ограничивать регресс ГЛЖ (J.D. Humphrey, 2021; A. Durante et al., 2024). Однако эти вопросы изучены недостаточно.

Особый интерес вызывает изучение показателей, позволяющих более полно оценивать качество контроля АД. Одним из таких показателей является время нахождения АД в целевом диапазоне (ВЦД, TTR, time in target range), отражающее долю времени, в течение которого АД сохраняется в пределах целевых значений (A. Al-Dalakta et al., 2024). В отличие от традиционной оценки уровня АД по разовым измерениям, ВЦД позволяет учитывать не только степень снижения давления, но и стабильность его контроля, что имеет тесную связь с сердечно-сосудистым прогнозом (N. Fatani et al., 2021; H. Wang et al., 2025). Однако влияние РДН на ВЦД при наблюдении более 3 лет остается практически неизученным, как и связь данного показателя с симпатической активностью, воспалением, фиброзом и органопротективным влиянием процедуры (F. Mahfoud et al., 2022).

Одной из причин недостаточной эффективности РДН считают проблемы отбора пациентов в исследования, в том числе включение больных с предполагаемым альдостеронизмом, при котором активность симпатических нервов снижена (K. Kario et al., 2022). В связи с этим высока актуальность изучения распространенности дисрегуляции альдостерона у больных РАГ и ее связи с антигипертензивными и органопротективными эффектами РДН.

Дополнительные возможности повышения эффективности контроля АД и персонализированного лечения может обеспечить телемониторинг (ТМ) АД (М.В. Ионов и др., 2020; S. Hamine et al., 2015). Дистанционный контроль позволяет чаще взаимодействовать с пациентом, своевременно корректировать терапию и повышать приверженность лечению. Вместе с тем данные о влиянии различных режимов ТМ АД на факторы, вовлеченные в механизмы повышения АД, остаются ограниченными (S. Sukpattanasrikul et al., 2025). По-прежнему нет определенности и в отношении категории пациентов, у которых использование ТМ АД обеспечивает наибольший клинический эффект.

Таким образом, ренальная денервация и телемониторинг АД являются современными медицинскими технологиями лечения больных АГ. Однако ограниченность данных об отдаленных эффектах РДН, предикторах ее эффективности, возможностях телемониторинга, а также о времени нахождения АД в целевом диапазоне после этих вмешательств определяют значимость дальнейших исследований в данной области.

Гипотезы исследования

1. Ренальная денервация у пациентов с РАГ оказывает выраженный и длительно сохраняющийся антигипертензивный эффект и сопровождается благоприятным влиянием на процессы нейрогормональной активации, хронического воспаления, фиброза, адипокинового дисбаланса и на структурно-функциональное состояние органов-мишеней.

2. Выраженность лечебного эффекта ренальной денервации, включая время нахождения АД в целевом диапазоне, зависит от исходного клинического статуса пациентов, комплекса провоспалительных, нейроэндокринных, профибротических нарушений и плейотропных эффектов ренальной денервации.

3. Улучшение контроля АД на фоне телемониторинга может быть опосредовано его дополнительными благоприятными эффектами и зависит от клинико-биомаркерного профиля пациентов.

Цель исследования

Изучить результаты длительного наблюдения пациентов с резистентной артериальной гипертензией после ренальной денервации и краткосрочных эффектов телемониторинга артериального давления.

Задачи исследования

1. Изучить долгосрочные антигипертензивные, органопротективные и плейотропные эффекты ренальной денервации у пациентов с резистентной АГ, с регистрацией отдаленных сердечно-сосудистых осложнений, выявлением возможных механизмов лечебного действия процедуры и предикторов устойчивого 5-летнего антигипертензивного эффекта.

2. Оценить время нахождения систолического АД в целевом диапазоне по данным до 10 лет наблюдения во взаимосвязи с исходными показателями биомаркерной панели и их изменением после ренальной денервации.

3. Исследовать антигипертензивные и органопротективные эффекты ренальной денервации у больных РАГ в зависимости от дисрегуляции альдостерона, коморбидности с ИБС и СД 2-го типа.

4. Оценить динамику показателей АД, когнитивного и психоэмоционального статуса, а также уровней фибровоспалительных и нейроэндокринных биомаркеров после телемониторинга АД у пациентов с АГ.

Объект исследования – больные с резистентной артериальной гипертензией; ренальная денервация как метод воздействия на почечный компонент симпатической нервной системы у больных резистентной артериальной гипертензией; телемониторинг АД как инструмент дистанционного контроля АД у пациентов с АГ.

Предметы исследования: отдалённая антигипертензивная эффективность РДН, кардио- и нефропротективная эффективность РДН, сердечно-сосудистые осложнения, дисрегуляция альдостерона, предикторы антигипертензивной эффективности РДН, время нахождения систолического АД в целевом диапазоне, антигипертензивные и дополнительные благоприятные эффекты телемониторинга АД.

Информационная база исследования: данные клинико-инструментального обследования пациентов, включенных в базы данных РДН, содержащие клинико-демографические показатели, параметры клинического (офисного), среднесуточного и домашнего АД, состояния сердца, почек, лабораторных исследований с широким комплексом биомаркерной панели больных резистентной АГ. Источником информации послужили «База данных пациентов с резистентной артериальной гипертонией» (№ 2024623003 от 09.07.2024) и программа для ЭВМ «Регистр пациентов с резистентной артериальной гипертонией» (№ 2025664910 от 06.06.2025). Анализ эффективности телемониторинга АД проводился на основе сопоставимой по структуре и объёму клинической базы данных.

Использованные электронные системы обработки данных: Microsoft Excel 2010, STATISTICA 10 и SPSS Statistics v27, JASP 0.9.2, StatTech v. 4.14.0, обеспечивающие сбор, хранение, визуальное представление, статистическую обработку результатов и адекватную защиту персональных данных.

Связь работы с научными программами

Данная работа является фрагментом реализации научно-исследовательской задачи в рамках тем фундаментальных научных исследований Программы по государственному заданию: «Молекулярно-клеточные механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний ишемического и неишемического генеза. Фундаментальные аспекты реализации органопротективных эффектов лечебных вмешательств» (Рег.№ НИОКТР: 122020300183-1 от 03.02.2022), «Морфо-функциональные проявления вегетативных нарушений при хронических сердечно-сосудистых заболеваниях как отражение динамики развития основного заболевания и эффективности проводимого лечения» (Рег.№ НИОКТР: 122020300183-4 от 03.02.2022); Прикладной научной темы: «Разработка современных высоких технологий эндоваскулярного лечения в селективных группах при ССЗ» (№ гос. регистрации: АААА-А20-120041090008-5 от 20.04.2020).

Научная новизна

Впервые на основании длительного наблюдения в течение 5 лет и более после ренальной денервации изучены частота, выраженность и устойчивость антигипертензивных и плейотропных эффектов вмешательства у больных РАГ, с регистрацией отдаленных сердечно-сосудистых осложнений, в зависимости от исходного клинического статуса, наличия дисрегуляции альдостерона, хронической болезни почек и ишемической болезни сердца.

Впервые выявлены факторы, ассоциированные с сохранением антигипертензивного эффекта РДН и прогнозирующие его реализацию в течение 5 лет и более после вмешательства.

Впервые по данным до 10 лет наблюдения показано, что ВЦД САД является интегральным показателем долгосрочной эффективности ренальной денервации, ассоциированным с улучшением нейрогуморального, фибровоспалительного и адипокинового профилей пациентов.

Получены новые данные о влиянии телемониторинга АД на течение АГ, его дополнительных эффектах и об особенностях приверженности к разным режимам этого вмешательства.

Теоретическая значимость

Теоретическая значимость работы заключается в расширении существующих представлений о механизмах долгосрочного антигипертензивного, кардио- и нефропротективного действия ренальной денервации у пациентов с резистентной АГ. Полученные данные подтверждают ключевую роль процессов нейроэндокринной активации, фиброзоспаления и адипокинового дисбаланса в реализации лечебного эффекта процедуры, включая длительность нахождения АД в целевом диапазоне.

Дополнительно вклад в теоретическую значимость работы вносят выявленные закономерности благоприятного влияния телемониторинга АД на показатели воспаления, вегетативного дисбаланса, углеводный обмен и психоэмоциональный статус, которые могут опосредовать его антигипертензивные эффекты.

Практическая значимость

Разработан критерий отбора больных РАГ на ренальную денервацию с наилучшими ожидаемыми эффектами вмешательства, на который получен патент РФ на изобретение.

Показано клиническое значение времени в целевом диапазоне САД как интегрального показателя эффективности вмешательства, связанного с выраженностью противовоспалительных и антифибротических эффектов.

Подтверждена эффективность и безопасность применения дистальной ренальной денервации у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек, что расширяет возможности её использования в клинической практике.

Определены ограничения в реализации регресса ГЛЖ у больных РАГ в сочетании с ИБС.

Выявленные проблемы диагностики дисрегуляции альдостерона на основе определения уровней альдостерона, ренина, альдостерон-ренинового соотношения и вспомогательных индексов клиренса калия и натрия обосновывают необходимость разработки новых диагностических технологий.

Показаны возможности телемониторинга АД для контроля АД, снижения тревоги и депрессии. Установлено, что наибольший антигипертензивный эффект телемониторинга достигается у лиц с исходным уровнем клинического САД >149 мм рт. ст., а наибольшая приверженность к этому вмешательству отмечается при использовании мобильного приложения.

Методология и методы исследования

Методологической основой научно-квалификационной работы послужили труды отечественных и зарубежных ученых по теме диссертационного исследования за последние 10 лет, включая исследования РДН, проводимые в НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Основу диссертационного исследования составили результаты серии одноцентровых проспективных интервенционных исследований, посвящённых оценке эффективности, безопасности и органопротективных эффектов ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией, а также исследования влияния технологий дистанционного мониторинга на контроль артериального давления.

В исследования включены пациенты, прошедшие скрининг в отделении артериальных гипертоний НИИ кардиологии Томского НИМЦ с 2010 по 2025 гг. Включены данные пациентов, участвовавших в клинических исследованиях, протоколы которых зарегистрированы в международном реестре ClinicalTrials.gov (NCT01499810 и NCT02667912).

Исследование условно состояло из четырех этапов. На первом этапе оценивали долгосрочную антигипертензивную эффективность РДН у больных РАГ по данным 5-летнего наблюдения с анализом предикторов антигипертензивного ответа.

На втором этапе исследовали влияние РДН на показатели нейрогормонального профиля, маркеры воспаления, фиброза, коллагенообразования и адипокины, а также их взаимосвязи с длительным контролем АД, включая время нахождения САД в целевом диапазоне по данным от 3 до 9 лет наблюдения после вмешательства.

На третьем этапе проводили ретроспективный анализ даннных для выявления признаков дисрегуляции альдостерона и зависимости эффективности РДН от этого состояния, изучали кардио- и нефропротективные эффекты РДН с оценкой структурно-функционального состояния

сердца и почек, а также особенностей реализации данных эффектов у пациентов с СД 2-го типа и ИБС.

На четвертом этапе оценивали влияние краткосрочного дистанционного телемониторинга АД на эффективность контроля АД, психоэмоциональный статус и биомаркерную панель. Оценка эффективности ТМ АД проведена по результатам одноцентрового проспективного сравнительного исследования разных режимов ТМ АД, выполненного при технической поддержке ООО «ИННОВАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА». Начало набора пациентов - сентябрь 2022 года. Все исследования выполнены в отделении артериальных гипертоний НИИ кардиологии Томского НИМЦ в соответствии с принципами Хельсинской декларации и одобрены Локальным этическим комитетом (Выписки КБМЭ № 231 от 21.09.2022 и №255 от 22.11.2023).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Ренальная денервация у пациентов с РАГ обеспечивает стойкий антигипертензивный эффект в течение 5-летнего периода наблюдения, зависящий от исходных клинических характеристик пациентов и тесно связанный с подавлением симпатической, фибро-воспалительной активности и увеличением натрийуреза.
2. Время нахождения систолического АД в целевом диапазоне по данным длительного наблюдения после ренальная денервация является интегральным показателем эффективности ренальной денервации, отражающим стабильность антигипертензивного, симпатолитического, противовоспалительного и антифибротического эффектов лечения.
3. Ренальная денервация сопровождается устойчивым кардио- и нефропротективным действием, проявляющимся регрессом ГЛЖ и стабилизацией функционального состояния почек. Полнота реализации этих эффектов зависит от коморбидности с ИБС и СД 2-го типа.
4. Краткосрочный телемониторинг АД оказывает благоприятное влияние на психоэмоциональный статус, показатели вегетативной регуляции и маркеры воспаления, что может опосредовать его антигипертензивную эффективность.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен анализ литературы по теме исследования, осуществлялось динамическое наблюдение больных после ренальной денервации на всех этапах работы, сформирована база данных, выполнены систематизация, статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных данных в соответствии с поставленными задачами. Автор являлся ответственным исполнителем исследования телемониторинга АД. По результатам исследований автором самостоятельно подготовлены тезисы, статьи и заявка на патент РФ на изобретение, лично написаны все разделы диссертационной работы, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования, сформулированные в виде практических рекомендаций, внедрены в клиническую практику отделения артериальных гипертоний Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (г. Томск).

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность результатов исследования обеспечена соответствием дизайна исследования поставленной цели и задачам, достаточным размером выборки, использованием современных методов исследования и корректной статистической обработкой. Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации полностью основаны на полученных в исследовании фактических данных.

Апробация работы

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на всероссийских и международных научно-практических конференциях: IV Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 26–28 апреля 2023 г.); научном форуме «Сибирские дни кардиологии» (Новосибирск, 11–12 октября 2023 г.); V Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием

«Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 24–26 апреля 2024 г.); Российском национальном конгрессе кардиологов в рамках полуфинала конкурса молодых ученых (Санкт-Петербург, 26–28 сентября 2024 г.); XI Форуме молодых кардиологов Российского кардиологического общества «Современные тренды развития кардиологии: новые клинические возможности и перспективы» (Краснодар, 31 мая – 1 июня 2024 г.); Межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний» (Новосибирск, 3–4 октября 2024 г.); XII Форуме молодых кардиологов Российского кардиологического общества «Кардиология: на стыке Европы и Азии» (Самара, 30–31 мая 2025 г.); призер регионального конгресса Российского кардиологического общества в Сибирском федеральном округе (Красноярск, 24–25 октября 2025 г.); VI Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 28–30 апреля 2026 г.); EAS 92nd Congress (Лион, Франция, 26–29 мая 2024 г.) и EAS 93rd Congress (Глазго, Великобритания, 4–7 мая 2025 г.), Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) (Сан-Франциско, США, 25 - 28 октября 2025).

Публикации

По результатам исследования опубликовано 17 научных работ, из них – 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; опубликовано 10 тезисов в материалах международных и всероссийских конгрессов, съездов и конференций. Получен один патент РФ на изобретение, а также 2 свидетельства о государственной регистрации объектов интеллектуальной собственности (одной базы данных и одной программы для ЭВМ). Соискатель также является соавтором одной коллективной монографии на тему «Артериальная гипертония. Механизмы формирования и высокотехнологичные методы лечения».

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена на 216 страницах машинописного текста, состоит из введения, основной части (обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 229 источников, из них 30 работ отечественных и 199 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 31 рисунком и содержит 39 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении отражена актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическое и практическое значение работы. В первой главе проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной долгосрочной эффективности ренальной денервации, времени нахождения САД в целевом диапазоне, органопротективным эффектам вмешательства, дисрегуляции альдостерона и возможностям телемониторинга АД. Вторая глава посвящена описанию материалов и методов исследования. В третьей главе представлены собственные результаты исследования. В четвертой главе обсуждаются полученные в ходе диссертационного исследования результаты.

Материалы и методы исследования

Для анализа результатов РДН использованы данные пациентов, прошедших скрининг и последующее наблюдение в отделении артериальных гипертоний НИИ кардиологии Томского НИМЦ с 2010 по 2025 гг., в том числе в рамках исследований, зарегистрированных на сайте ClinicalTrials.gov (NCT01499810, NCT02667912, NCT04948918). Исходно в исследование ренальной денервации были включены 168 пациентов с резистентной артериальной гипертензией.

Алгоритм обследования и схема движения пациентов представлены на рисунке 1.

Критерии включения: истинная резистентная АГ у больных обоего пола в возрасте от 18 до 80 лет, стабильная антигипертензивная терапия не менее 4 недель до включения, подписанное информированное согласие.

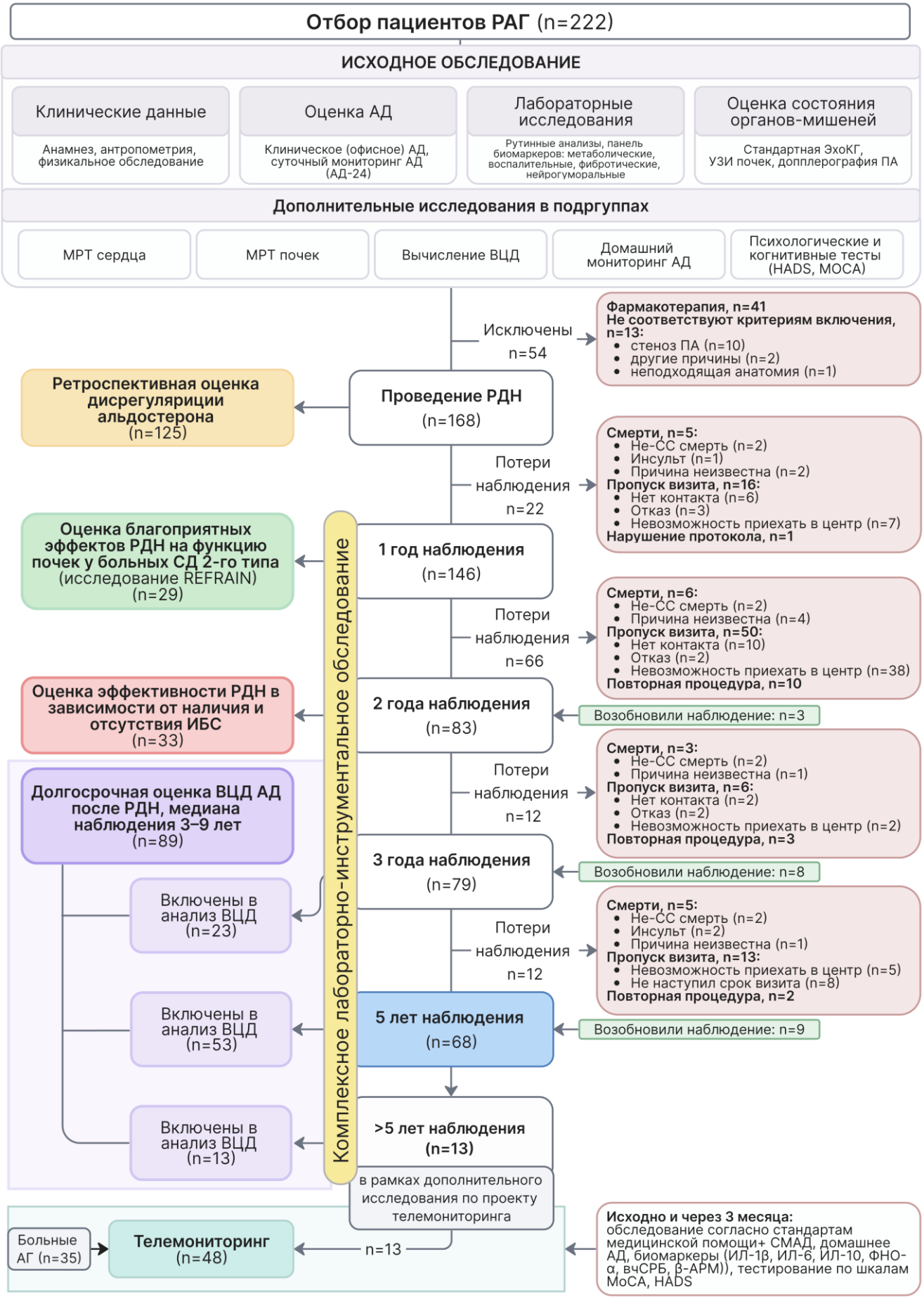


Рисунок 1 – Алгоритм обследования и схема-движения пациентов

Критерии исключения: псевдорезистентность (за исключением апноэ во сне), HbA1c>10%, СД 1-го типа, рСКФ <30 мл/мин/1,73м^2, беременность и период лактации, острые сердечно-сосудистые события за 3 месяца до включения, ХСН выше 2 ФК, прием препаратов, влияющих на уровень АД, аллергические реакции на используемые диагностические и лечебные препараты, гемодинамически значимый стеноз почечных артерий, диаметр почечной артерии менее 3 мм, а также любые другие клинически значимые заболевания, препятствующие участию в исследовании.

Всем пациентам проводили стандартное клиническое обследование, офисное измерение АД, суточное мониторирование АД (СМАД), оценку домашнего АД (при телемониторинге), эхокардиографию, ультразвуковое исследование сонных артерий, допплерографию почечных артерий, рутинные лабораторные тесты с дополнительным определением биомаркеров воспаления (вчСРБ, ФНО-альфа, ИЛ-1β, ИЛ-10 и ИЛ-6), нейрогормональной активности (ренин, альдостерон; NT-proBNP, BNP; метанефрины, норметанефрины крови и мочи, ангиотензин II), коллагенообразования (ТИМП-1, ММП-1, ММП-2, ММП-9, CTX-1, CICP), адипокинового профиля (лептин, резистин, адипонектин), эндотелиальной дисфункции (АДМА) и почечного повреждения (суточная экскреция альбумина с мочой, липокалин (NGAL).

Также оценивали бета-адренореактивность мембран эритроцитов (β-АРМ) и индексы клиренса натрия и калия SUSPUP и SUSPPUP, предложенные Willenberg и соавт. (2008), выполняли МРТ сердца, почек и надпочечников, по показаниям проводили селективную коронарографию. У 31 больного ретроспективно оценивали приверженность лечению (шкала Мориски-Грина 4). Участников исследования ТМ АД тестировали по шкалам MoCA и HADS.

Анализируемые показатели: 1) для больных после РДН: снижение САД-24, частота ответа на РДН (снижение САД-24 ≥5 мм рт. ст.), достижение целевого уровня АД, улучшение суточного профиля АД, достижение ВЦД ≥50%, изменение массы миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ) и других показателей ЭхоКГ и МРТ сердца; снижение рСКФ <30% от исходных значений и/или <3 мл/мин/1,73м^2 в год, изменение выраженности каротидного и коронарного атеросклероза, уровня пульсового АД, динамика лабораторных биомаркеров, неблагоприятные события; 2) для исследования ТМ АД: аналогичные показатели АД и лабораторные биомаркеры, показатели когнитивного и психоэмоционального статуса (MoCA и HADS).

Время нахождения систолического АД в целевом диапазоне (ВЦД САД) оценивали по данным клинических измерений АД после РДН. Анализировали не менее трёх последовательных измерений САД, начиная с исходного визита. ВЦД рассчитывали, как процент времени наблюдения, в течение которого САД оставалось ниже 140 мм рт. ст. При отсутствии данных отдельных визитов использовали метод переноса последнего наблюдения вперёд. Период расчёта ограничивали последним доступным визитом, наступлением сердечно-сосудистого события, смерти или выполнением повторной РДН.

Статистический анализ данных выполняли с использованием параметрических и непараметрических методов, корреляционного, регрессионного и ROC-анализа. Количественные показатели представляли в виде M±SD или Me [Q1; Q3], качественные - в виде n (%). Величину эффекта выражали в средних показателях с 95% доверительными интервалами M (95%ДИ). Критический уровень статистической значимости принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Долгосрочная эффективность ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией

В итоговый анализ 5-летнего наблюдения включены данные 68 пациентов с истинной РАГ; средний возраст пациентов - 60 лет; мужчины - 45,6%, ожирение - 80,9%, СД2 - 35,3%, ГЛЖ - 91,2%. На фоне приема в среднем 4,3 АГП исходное клиническое АД составляло 169/94 мм рт. ст. Клиническая характеристика представлена в таблице 1.

В течение 5 лет наблюдения существенного изменения общего числа принимаемых антигипертензивных препаратов не произошло, значимые изменения касались только снижения частоты ожирения 1 степени вследствие перехода этих пациентов в группу с ожирением 2 степени.

При этом значимого изменения общей доли больных с ожирением не произошло. Кроме того, за 5 лет отмечено снижение рСКФ в среднем на 6,4 мл/мин/1,73 м² (около 1,3 мл/мин/1,73 м² в год), что сопоставимо с физиологическим возраст-ассоциированным темпом снижения функции почек, а также тенденция к возрастанию частоты ИБС, что могло в некоторой степени объяснять увеличение частоты приёма статинов. Несмотря на старение и тенденцию к повышению частоты изолированной систолической АГ (p=0,08), доля лиц с повышенным пульсовым АД, ассоциированным с повышением жесткости артерий, существенно уменьшилась. Документировано незначимое увеличение числа больных СД2 за счёт его развития среди лиц с НТГ. Других изменений клинического портрета пациентов не выявлено.

Таблица 1 – Клиническая характеристика больных, n (%), M±SD, Me [Q1-Q3]

Показатель	**До (n=68)**	**После (n=68)**	**p**
Возраст, лет	57,5 [50,0–62,0]	63,0 [55,0–67,2]	-
Мужской пол	31 (45,6)	31 (45,6)	-
Известная продолжительность АГ, годы	20 [14,0;32,3]	-	-
Клиническое систолическое АД	169,3±19,1	151,0±24,4	**<0,01**
Клиническое диастолическое АД	94,3±15,4	86,0±16,0	**<0,01**
Индекс массы тела, кг/м^2	34,3±5,0	35,8±4,8	0,41
Ожирение 1 степени	27 (39,7%)	15 (22,4)	**<0,001**
Ожирение 2 степени	20 (29,4)	25 (37,3)	0,33
Ожирение 3 степени	8 (11,8%)	12 (17,9)	0,11
Абдоминальное ожирение	54 (80,6)	47 (69,1)	0,39
Сахарный диабет 2 типа	24 (35,3)	27 (39,7)	0,59
Ишемическая болезнь сердца	25 (36,8)	31 (45,5)	0,07
Постинфарктный кардиосклероз	5 (7,4)	6 (8,8)	0,61
Хроническая сердечная недостаточность	38 (55,9)	41 (60,3)	0,45
Периферический атеросклероз (со стенозом >50%)	1 (1,5)	2 (5,0)	0,50
Периферический атеросклероз (со стенозом 20-50%)	32 (47,1)	33 (48,5)	0,37
Изолированная систолическая АГ	20 (29,4)	25 (36,8)	0,08
Больные с пульсовым артериальным давлением (клин.) >60 мм рт. ст.	54 (79,4)	40 (58,8)	**<0,01**
Фибрилляция предсердий	10 (14,7)	13 (19,1)	0,49
Гипертрофия левого желудочка	62 (91,2)	59 (89,4)	0,43
Фракция выброса ЛЖ, %	67,0±5,4	66,6±5,8	0,71
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	10 (14,7)	13 (19,1)	0,49
ХБП С3 стадии	11 (16,2)	14 (20,6)	0,10
Дислипидемия	64 (95,5)	65 (95,6)	0,66
HbA1c, %	6,9±1,4	7,5±1,9	0,13
Общий холестерин, ммоль/л	5,1±1,2	5,0±1,4	0,55
рСКФ, мл/мин/1,73м^2	76,6±15,2	70,2±20,0	**0,04**
Целевой уровень липопротеинов низкой плотности	14 (20)	21 (31)	**0,04**

Через 5 лет после выполнения РДН было отмечено (рисунок 2) значимое снижение показателей клинического (p<0,01), среднесуточного АД (p<0,01), дневного (p<0,01), ночного (p=0,04), пульсового АД (p<0,01) и вариабельности САД-24 (p=0,02). Указанные изменения наблюдались на фоне отсутствия статистически значимой динамики количества антигипертензивных препаратов.

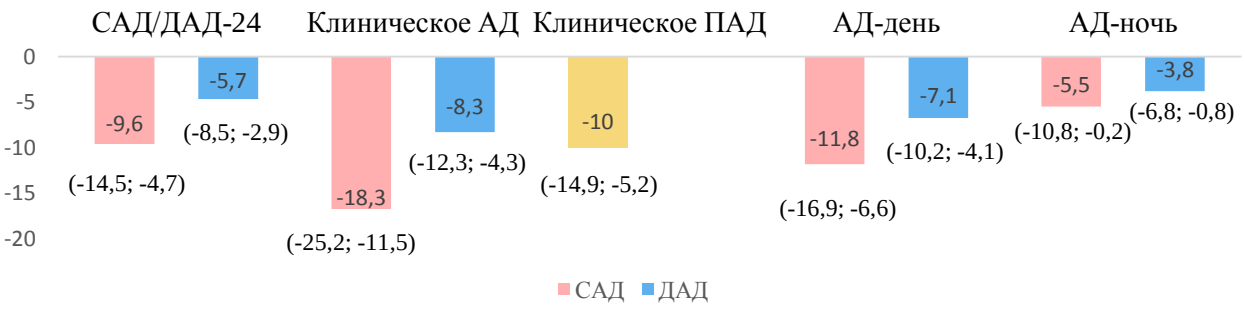


Рисунок 2 – Динамика клинического АД, АД-24, ПАД через 5 лет (мм рт. ст., M (95% ДИ))

Целевого уровня клинического САД (<140 мм рт. ст.) удалось достичь у 24 (35,3%) пациентов (рисунок 3).

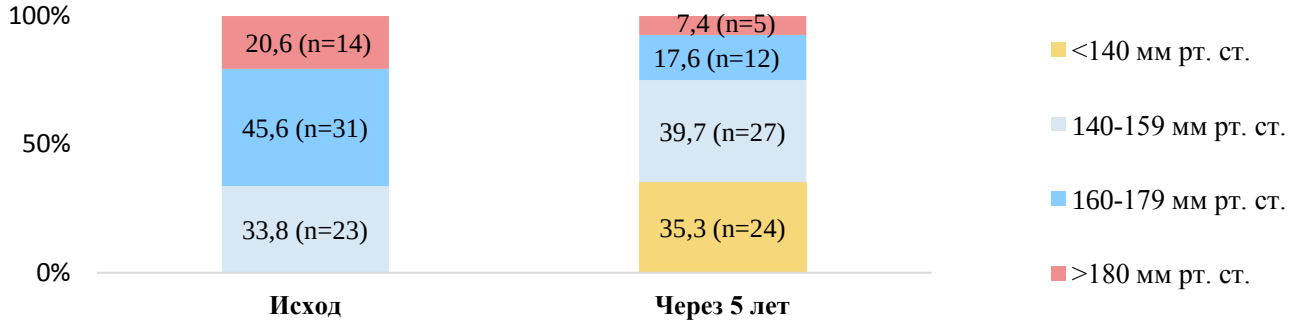


Рисунок 3 – Распределение пациентов по уровням клинического систолического АД, %

Ответ на вмешательство в виде снижения САД-24 ≥5 мм рт. ст. отмечен у 38 пациентов (55,9%). Клинико-демографические характеристики респондеров и нереспондеров были сопоставимы, за исключением показателей АД. У респондеров значения клинического САД, САД-24, его вариабельность и показатели пульсового АД были значимо выше, чем у нереспондеров. Через 5 лет после РДН в группе респондеров снижение АД и его вариабельности отмечено также для пульсового АД, что отражает уменьшение сосудистой жесткости.

Оценка изменений суточного профиля АД, проведённая у 65 пациентов, выявила неоднозначную динамику, характеризующуюся парадоксальным ухудшением суточного профиля вследствие двукратно более выраженного снижения АД в дневное время по сравнению с ночным (рисунок 4). Однако смена паттернов ночного снижения АД не сопровождалась значимым прогрессированием поражения органов-мишеней.

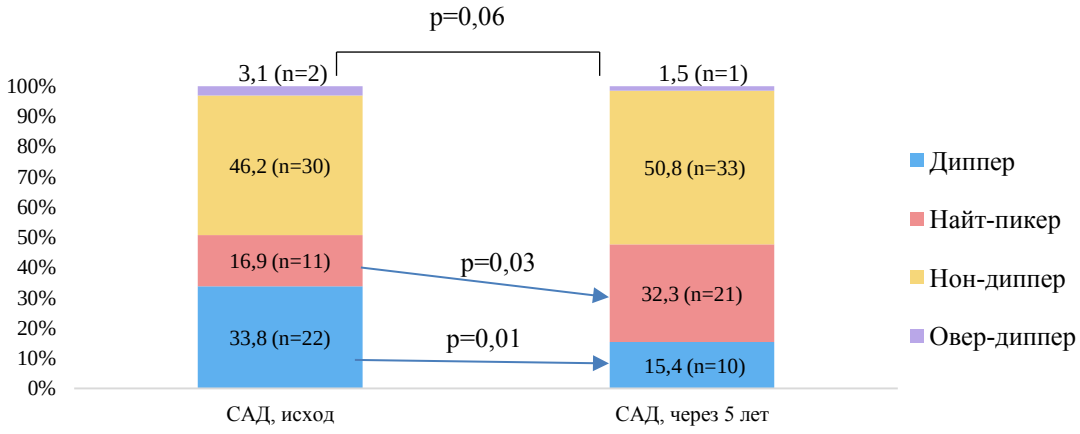


Рисунок 4 – Изменение суточного профиля САД/ДАД исходно и через 5 лет после РДН

Динамика биомаркеров через 5 лет после РДН имела ряд особенностей, частично зависящих от ответа на вмешательство. У респондеров отмечено значимое снижение вчСРБ, цистатина С, NT-proBNP и норметанефринов ($p<0,05$) и увеличение экскреции натрия и суточного диуреза. У нереспондеров, напротив, обнаружено возрастание ИЛ-6 и резистина ($p<0,05$). Уменьшение TIMP-1 и MMP-9 происходило во всех группах, независимо от ответа на лечение ($p<0,05$).

Снижение САД-24 имело количественные взаимосвязи со снижением вчСРБ ($r=0,4$, $p<0,046$), ММП-2 ($r=0,4$, $p<0,03$), ПАД-24 ($r=0,6$, $p<0,001$) и вариабельности САД-24 ($r=0,5$, $p<0,001$), с увеличением экскреции калия и натрия с мочой ($r=-0,4$, $p=0,023$ и $-0,3$, $p=0,045$, соответственно). Таким образом, антигипертензивный эффект РДН может реализоваться через снижение провоспалительной, профибротической и симпатической активности, уменьшение сосудистой жесткости, увеличение натрийуреза с восстановлением прессорного диуреза.

Согласно ROC-анализу на рисунке 5 предикторами «ответа» на РДН были исходный уровень САД-24 (>155,5 мм рт. ст.), вариабельность САД-24 (>15,5 мм рт. ст.) и уровень калийуреза (>27,2 ммоль/сут).

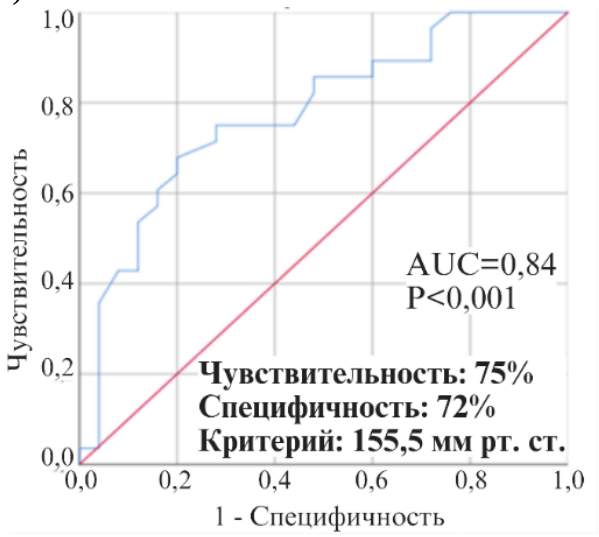


Рисунок 5 – ROC-кривая, характеризующая зависимость «ответа» на ренальную денервацию от уровня САД-24

На фоне устойчивого антигипертензивного эффекта РДН в течение 5 лет ухудшения функции почек не наблюдалось, темпы снижения рСКФ приближались к физиологическим (-1,3 мл/мин/1,73 м²/год). Неблагоприятных почечных исходов в виде снижения рСКФ ≥30% или потребности в заместительной почечной терапии не зарегистрировано. Отмечено уменьшение толщины межжелудочковой перегородки (-0,7 мм), которое, как и снижение ОПСС, имело место только у респондеров, тогда как у нереспондеров наблюдалось прогрессирование сосудистого ремоделирования в виде увеличения размеров восходящей аорты (на 2 мм (95%ДИ: 0,5; 3,4)).

Выявленное через 5 лет прогрессирование степени каротидного атеросклероза ($p<0,01$) в целом соответствует характеристикам высоко-рисковых пациентов.

По данным ретроспективного анализа приверженность лечению у большинства пациентов с РАГ оказалась средней (2,97 ± 1,02 балла), без значимых различий между респондерами и нереспондерами. Таким образом, РДН оказывает самостоятельный антигипертензивный эффект, слабо зависящий от соблюдения режима терапии.

Оценка сердечно-сосудистых событий

Из 168 наблюдений сведения о витальном статусе были получены для 158 (94%) больных. За 5 лет наблюдения документировано 19 смертей (12% для 158 известных данных), большинство из которых (n=16 (84%)) не были связаны с сердечно-сосудистой патологией, тогда как среди нефатальных событий, напротив, преобладали сердечно-сосудистые (65%, n=13) (рисунок 6). Средний срок до фатального события составил 1,9 года (95% ДИ 1,1; 2,7). Медиана возраста пациентов на момент смерти - 60 лет [48-64]. Обращала на себя внимание неустановленная

причина смерти у 8 человек (5%) в возрасте 55 лет [47-62], что требует дополнительного внимания к этой высоко-рисковой категории больных. Все 3 сердечно-сосудистые смерти были обусловлены мозговым инсультом. Данных за фатальные изменения почек, как таргетного органа для РДН, не выявлено. Среди нефатальных событий значительную долю занимала коронарная реваскуляризация (69%, n=9). Инфаркт миокарда имел место у 1 больного, ОНМК - у 3 человек. Таким образом, частота неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов для доступных данных составила 10% (n=16 из 158), включая 2% фатальных (n=3 из 158) и 8% (n=13 из 158) нефатальных сердечно-сосудистых событий.

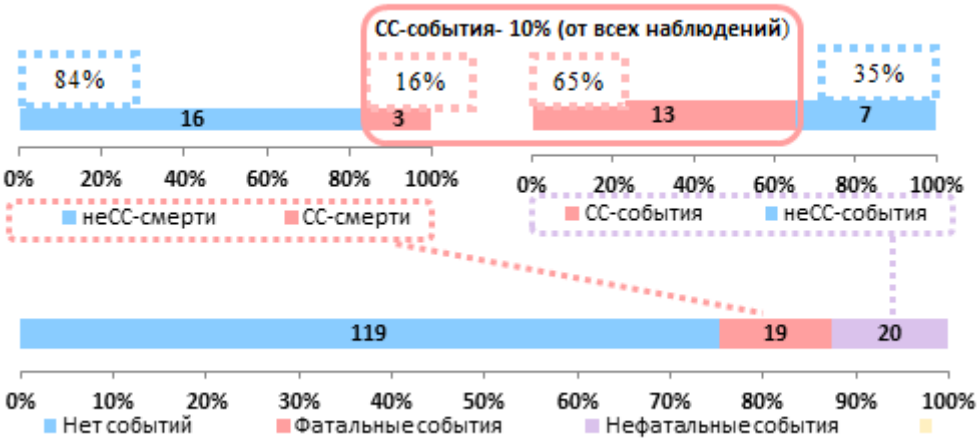


Рисунок 6 – Структура 5-летних событий у больных РАГ после РДН

Дисрегуляция альдостерона и эффективность ренальной денервации

Ретроспективная оценка гормонального профиля проведена у 125 пациентов. Данные, необходимые для расчёта дополнительных индексов SUSPUP/SUSPPUP, были доступны у 70 пациентов. Повышенная концентрация альдостерона выявлена у 9 из 125 больных, повышенное альдостерон-ренинновое соотношение у 7 из 125. У 14 больных признаки ДРА были выявлены по гормональному профилю, ещё у 4 с использованием расчётных индексов. С учётом возможных пересечений лабораторные признаки ДРА установлены у 18 из 125 пациентов (14,4%) (рисунок 7). У 7 из этих 18 больных лабораторные признаки сочетались со структурными изменениями надпочечников по данным МРТ.

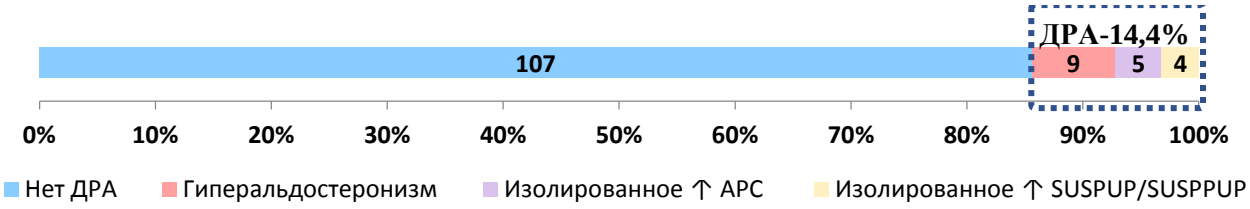


Рисунок 7 – Частота и диагностическая структура дисрегуляции альдостерона у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (n=125)

Пациенты с наличием и отсутствием ДРА были клинически и гемодинамически сопоставимы, за исключением более низких значений пульсового АД (за счёт более высокого ДАД), а также более высокого уровня СТХ-1 (p=0,04) и тенденции к повышению ФНО-α (p=0,09) в группе с ДРА. Это может отражать закономерное влияние альдостерона на процессы фиброза и воспаления.

Антигипертензивная эффективность РДН, частота регресса ГЛЖ и 5-летняя выживаемость у больных с наличием и отсутствием ДРА не отличались. Тем не менее, среднегодовые темпы снижения рСКФ у больных с ДРА были ниже (-0,4±2,5 и -2,5±3,0 мл/мин/1,73м^2/год, соответственно, p=0,03), что частично можно объяснить меньшей пульсатильной нагрузкой и, как следствие, меньшей баротравмой клубочкового аппарата. Вместе с тем, сопоставимость исходных клинических данных и

5-летних исходов пациентов обеих групп может быть обусловлена присутствием в группе больных без ДРА пациентов, у которых это состояние не было диагностировано.

Время систолического АД в целевом диапазоне после ренальной денервации

Для анализа использованы данные 89 пациентов с медианой наблюдения 5 лет (от 3 до 9). Среднее ВЦД САД составило 29,4% и было относительно стабильным на всех сроках: 27,1%/ 28,4%/37,3% через 3 года, 5 лет и более 5 лет, соответственно. Пациенты были разделены на 3 группы: ВЦД <25% – 41 пациент, 25-49% – 23 пациента, ВЦД ≥50% – 25 пациентов (рисунок 8).

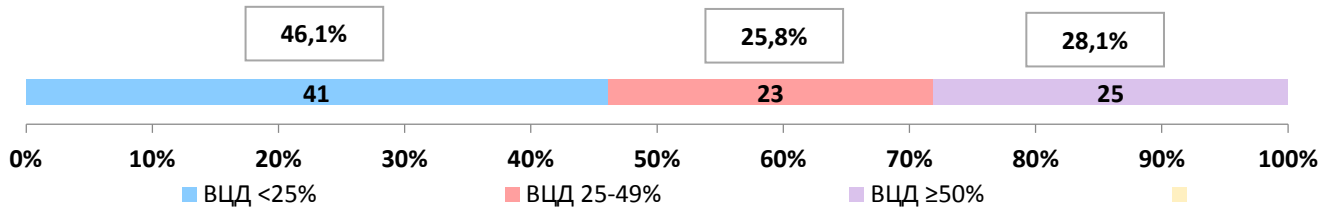


Рисунок 8 – Распределение пациентов по времени систолического АД в целевом диапазоне после РДН

Статистически значимое снижение клинического и среднесуточного АД отмечено во всех подгруппах. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Клиническая характеристика пациентов (n (%), M±SD, Me[Q1-Q3])

Показатель	**Общая группа (n=89)**	**Группа 1 (ВЦД <25%, n=41)**	**Группа 2 (ВЦД 25-49%, n=23)**	**Группа 3 (ВЦД ≥50%, n=25)**	**P_{1-2-3} ***
Мужской пол	42 (47)	21 (51)	8 (35)	13 (52)	0,38
Возраст, лет	56,9±9,5	54,7±10,1	58,7±10,2	58,7±6,9	0,18
Индекс массы тела, кг/м^2	34,3±5,1	34,31±4,8	35,3±5,0	33,4±5,5	0,42
Общее ожирение	71 (80)	34 (83)	18 (78)	19 (76)	0,78
Абдоминальное ожирение	71 (80,7)	31 (77,5)	19 (82,6)	21 (84,0)	0,82
Ишемическая болезнь сердца	39 (44)	16 (39)	10 (44)	13 (52)	0,59
ОНМК в анамнезе	12 (14)	8 (20)	2 (9)	2 (8)	0,31
ХБП С3	23 (26)	11 (27)	6 (24)	6 (26)	0,97
ХСН	58 (65,2)	30 (73,2)	13 (56,5)	15 (60,0)	0,33
ФВ ЛЖ, %	66,1±5,3	65,4±5,2	67,3±4,5	66,0±6,0	0,41
Сахарный диабет 2 типа	39 (44)	16 (39)	12 (52)	11 (44)	0,59
САД/ДАД (клин), мм рт. ст.	166,6±17,9/92, 6±15,3	167±14,1 /93,9±13,9	171±20,1 /93,3±18,7	162±20,7 /89,7±14,3	**0,06** /0,55
САД-24/ДАД-24, мм рт. ст.	157,4±15,3 /87,5±13,2	158,9±13,3 /88,4±13,1	160,0±17,6 /88,6±15,0	152,6±15,7 /84,9±11,7	0,17 /0,53
Вариабельность САД-24, мм рт. ст.	17,00±4,72	17,03±4,44	19,47±4,59	16,51±5,2	**0,07**
рСКФ, мл/мин/1,73м^2	74,5±19,2	73,9±19,3	72,7±21,3	77,3±17,3	0,68
HbA1c, %	6,7±1,5	6,8±1,7	6,6±0,9	6,6±1,7	0,94
ОХС, ммоль/л	5,0±1,2	5,0±1,1	4,8±1,2	5,2±1,5	0,49
Количество АГП	4 (3;5)	5 (4;5)	4 (3;5)	4 (3;5)	0,07
Приём статинов	69 (78)	29 (71)	17 (74)	23 (92)	0,12
Инсулинотерапия	16 (18)	8 (20)	5 (22)	3 (12)	0,64
Медиана наблюдения	5 (4,0-5,0)	5 (3,0-5,0)	5 (4,0-5,0)	5 (5,0-5,0)	0,59

Исходно группы различались только более высокой частотой использования спиронолактона в группе 1 (67,5%, 27,3% и 39,1% для групп 1, 2 и 3, соответственно, p<0,01) и более низкой частотой целевых уровней HbA1c у пациентов с СД2 из нижнего квартиля ВЦД (p=0,06). Частота дистальной РДН была сопоставимой (p=0,93).

По сравнению с группой низкого ВЦД, в группах с более высоким ВЦД степень снижения САД была значимо больше, достигнутые значения САД ниже, а частота целевого уровня САД-24 выше (рисунок 9). В группах с большим ВЦД наблюдалось более выраженное снижение вариабельности САД-24 (p = 0,02).

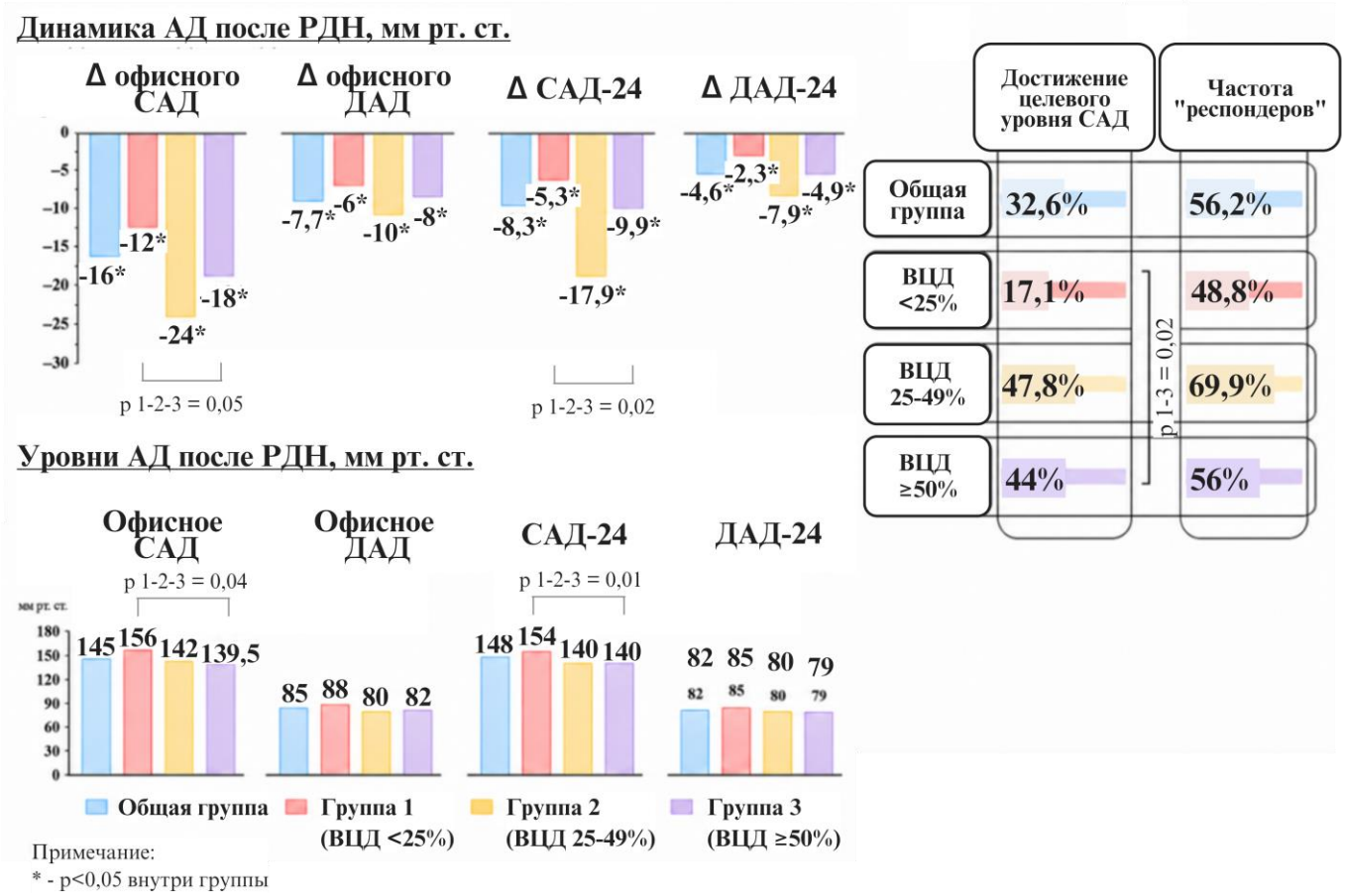


Рисунок 9 – Антигипертензивная эффективность РДН в общей группе и подгруппах с разным временем в целевом диапазоне АД

Пациенты с ВЦД ≥50% по сравнению с другими группами имели более высокие исходные уровни нейроэндокринных показателей (альдостерон, метанефрины, норметанефрины, BNP) и маркеров фибро-воспаления (ИЛ-10, СРБ и TIMP-1) на рисунке 10.

После РДН в группе с ВЦД ≥50% наблюдалось значимое снижение вчСРБ, TIMP-1, MMP-9, NT-proBNP, метанефринов и норметанефринов (p<0,05). Закономерно, что у больных со снижением норметанефринов средние значения ВЦД были выше, чем у больных с их повышением (50% и 7,14%, соответственно, p=0,016), что подтверждает зависимость выраженности снижения АД после РДН от ее симпатолитического эффекта.

Таким образом, более высокие значения ВЦД САД у больных РАГ после РДН ассоциируются с наиболее полным симпатолитическим, противовоспалительным и антифибротическим эффектом по данным длительного наблюдения. Исходный профиль симпатоадреналовой активности и фибро-воспаления может иметь прогностическое значение в отношении длительности удержания САД в целевом диапазоне.

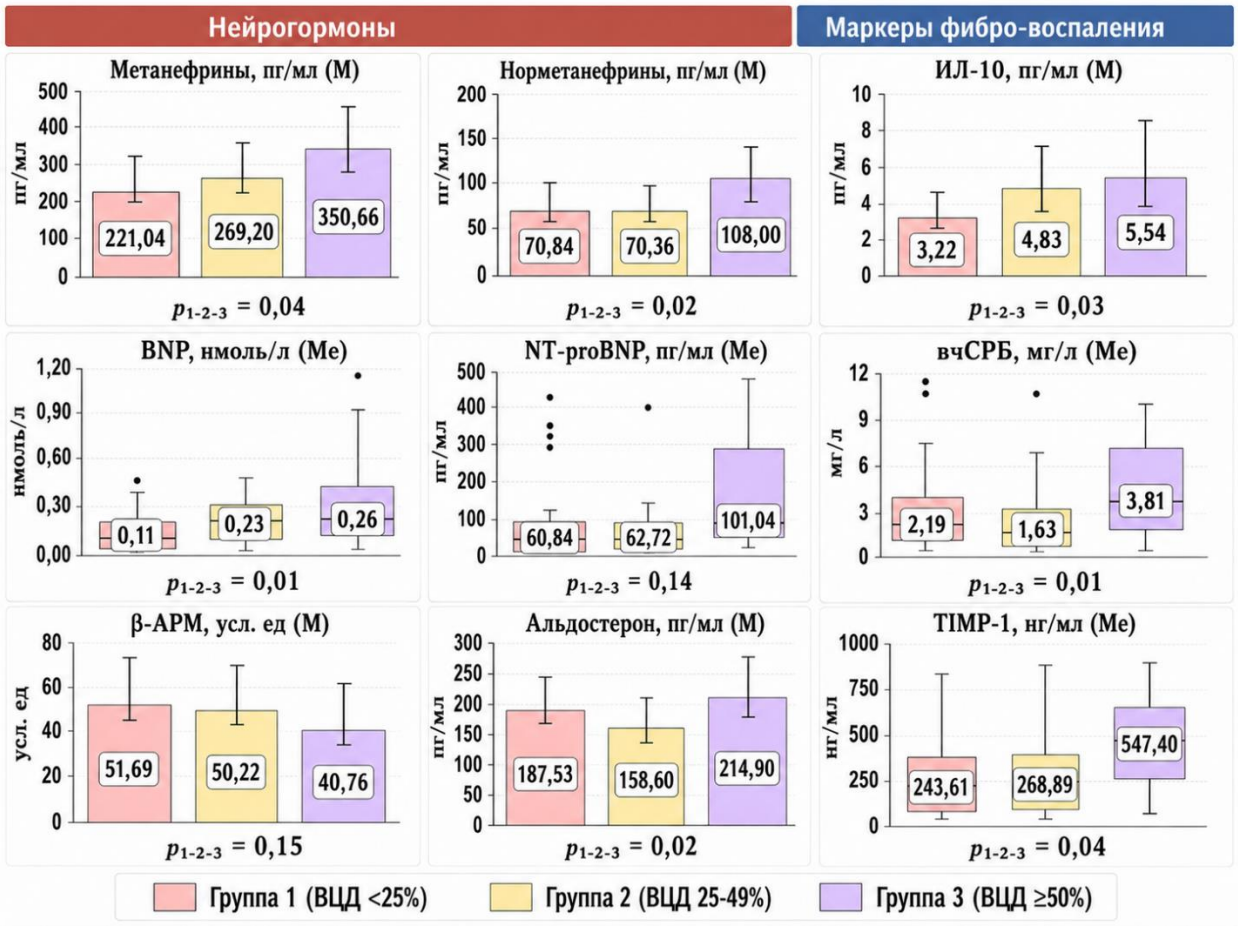


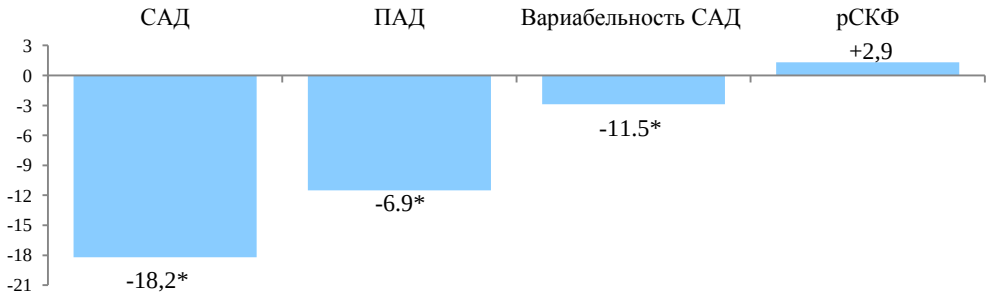
Рисунок 10 – Различия по исходному уровню биомаркеров в зависимости от уровня времени в целевом диапазоне САД

Эффективность ренальной денервации в селективных группах больных

Больные с сочетанием РАГ и СД2

В исследовании REFRAIN проанализированы данные 29 пациентов с РАГ и СД2 (79% с нефропатией), которым выполнена успешная дистальная РДН с использованием системы Symplicity Spyral без периоперационных осложнений или острого почечного повреждения.

Несмотря на ожидаемое ухудшение фильтрационной функции, обусловленное значительным снижением САД-24, существенного изменения рСКФ не отмечено. Кроме того, после РДН отмечено значимое снижение ПАД, а также вариабельности САД (рисунок 11).



Примечание: * - p<0,05

Рисунок 11 – Динамика показателей суточного мониторирования АД и рСКФ после дистальной РДН у больных РАГ в сочетании с СД2

Частота повышения ПАД > 60 мм рт. ст. снизилась в 1,9 раза (с 79% (n=23) до 41% (n=12) (p=0,007)). Независимыми предикторами изменения рСКФ (таблица 3) в отдельных случаях были

исходное пульсовое давление за 24 часа (p=0,03) и HbA1c (p=0,01). Частота нефропротективного эффекта у пациентов с HbA1c <8% составила 66,7%, тогда как при HbA1c ≥8% - 22,2%.

Таблица 3 – Множественный регрессионный анализ факторов, влияющих на динамику СКФ через год после РДН

Показатель	Параметр B	Стандартная ошибка	p
ПАД-24	-0,24140	0,1015	0,0269
HbA1c	-4,89696	1,7336	0,0102

На основании анализа корреляционной матрицы взаимосвязи ПАД с изменением рСКФ пациенты были разделены на группы с исходным ПАД ≥80 и <80 мм рт. ст. В указанных группах выявлена разнонаправленная динамика рСКФ, представленная на рисунке 12; различие средних составило 11,5 мл/мин/1,73 м² (95% ДИ 2,1–20,6; p=0,018).

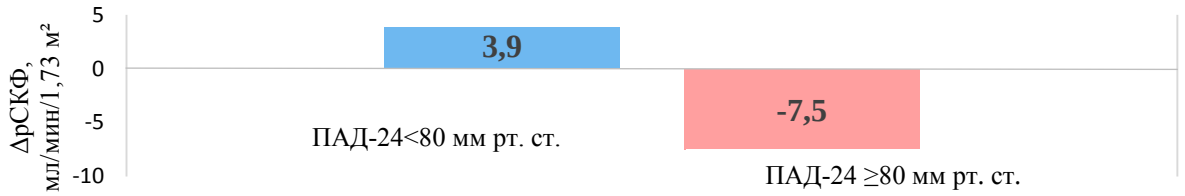


Рисунок 12 – Динамика рСКФ через 12 месяцев после дистальной РДН в зависимости от исходного уровня 24-часового пульсового АД

Таким образом, дистальная методика РДН у больных с РАГ в сочетании с СД2 безопасна и сопровождается стабилизацией функции почек. Нефропротективный потенциал в большей степени реализуется у лиц с меньшим бременем сосудистой жесткости и хронической гипергликемии.

Больные РАГ с наличием и отсутствием ИБС

Через 2 года после РДН значимое снижение АД наблюдалось только в группе больных без ИБС (n=14), p=0,019 (Рисунок 13). В отличие от больных с ИБС (n=19) у пациентов без ИБС был также отмечен регресс ГЛЖ (p=0,02), а также значимое уменьшение уровней ММП-9, ТИМП-1 и вчСРБ. Уменьшение ММ ЛЖ у больных без ИБС коррелировало со снижением уровня вчСРБ (r=0,81; p=0,001) и ММП 9 (r=0,74; p=0,02). Значимой связи регресса ГЛЖ с изменением САД-24ч выявлено не было (r=0,40, p=0,2). Следовательно, отсутствие ИБС у больных РАГ ассоциируется с более значимым антигипертензивным эффектом РДН и более выраженным регрессом ГЛЖ, тесно связанным с подавлением активности хронического низкоинтенсивного воспаления и коллагенообразования, что дополнительно может улучшать механические свойства сосудистой стенки, снижая пульсатильную нагрузку на ЛЖ.

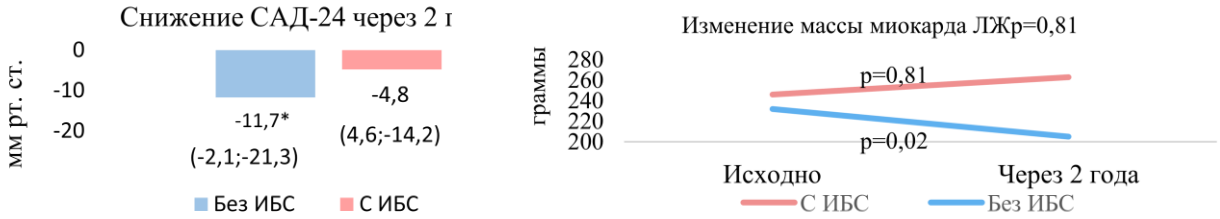


Рисунок 13 - Динамика САД-24 и индекса массы миокарда левого желудочка после РДН в зависимости от наличия ИБС

Оценка эффективности разных режимов телемониторинга АД

В анализ включены данные 48 из 49 пациентов с АГ, завершивших период наблюдения продолжительностью ≈ 3 месяца. Сравнивали две модели ТМ: передачу данных через мобильное

приложение («МП», n=17) и роботизированный обзвон («РО», n=31). Пациенты группы «РО» были старше, имели больший ИМТ, более высокое ПАД-24, меньшую рСКФ, более высокую распространённость ряда сопутствующих заболеваний и более низкие показатели когнитивного статуса, что необходимо учитывать при интерпретации межгрупповых различий. На заключительный очный визит через 3 месяца пришли 25 пациентов (53%). Поэтому динамика клинического АД и СМАД оценивалась у этих больных, тогда как анализ дистанционных домашних измерений и ВЦД САД был доступен для всех 48 пациентов.

Значимого снижения клинического АД и САД-24 в общей группе, а также в подгруппах «РО» и «МП» отмечено не было. ВЦД САД в общей группе составило 55% и было почти в 2 раза выше в группе «МП», чем в группе «РО» (рисунок 14). У пациентов, использующих «МП», приверженность была в 1,5 раза выше, чем к «РО» (64,7%, против 43,8%, соответственно), p<0,01. По данным ROC-анализа предиктором снижения клинического САД ≥ 10 мм рт. ст. был его исходный уровень 149 мм рт. ст.

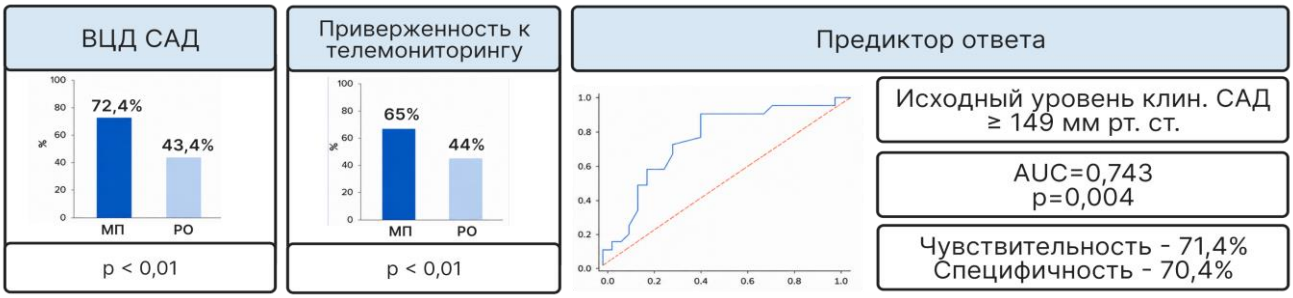


Рисунок 14 – Эффективность различных режимов телемониторинга АД и предиктор антигипертензивного ответа

В общей группе выявлено существенное снижение базальной гликемии, β-АРМ, ИЛ-1β, ИЛ-10 и ИЛ-6. Отмечено снижение уровня тревоги, который в группе «МП» оказался значимо ниже, чем в группе «РО»; в группе «РО» документировано значимое снижение уровня депрессии.

Таким образом, трехмесячный ТМ АД не оказывал существенного влияния на уровень АД в общей группе, но благоприятно влиял на системное воспаление, вегетативный дисбаланс, углеводный обмен и психоэмоциональный статус, что может иметь существенное значение для контроля АД. Наибольший антигипертензивный эффект отмечен у больных с исходным систолическим АД >149 мм рт. ст.; лучшая приверженность и большее ВЦД САД отмечены для мобильного приложения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью настоящего исследования было изучение результатов длительного наблюдения пациентов с резистентной артериальной гипертензией после ренальной денервации и краткосрочных эффектов телемониторинга артериального давления.

Выполненное исследование позволило комплексно оценить долгосрочные результаты применения РДН у больных РАГ, а также определить место современных цифровых технологий в системе ведения пациентов с АГ. Установлено, что РДН является эффективным и безопасным методом лечения пациентов с РАГ, обеспечивающим долговременное снижение АД и благоприятное влияние на органы-мишени. Клиническая эффективность РДН может определяться не только антигипертензивным действием, но и коррекцией нейрогуморального дисбаланса, подавлением хронического воспаления и процессов фиброзирования.

Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 5 лет наблюдения была невысокой (10%). Однако обращала на себя внимание проблема несердечно-сосудистой смертности, особенно в первые годы наблюдения среди молодых пациентов с неустановленной причиной смерти, что требует дополнительного внимания к этой высоко-рисковой категории больных.

Одним из наиболее значимых результатов исследования стало изучение ВЦД САД как нового интегрального показателя эффективности лечения. Показано, что достижение более высоких значений ВЦД САД не только зависит от исходного состояния нейрогуморальной активности и профиля фибро-воспаления, но и ассоциируется с более полным симпатолитическим, противовоспалительным и антифибротическим эффектом вмешательства.

В работе изучена эффективность РДН в селективных группах больных РАГ, включающих пациентов с дисрегуляцией альдостерона, СД2 и ИБС. Частота дисрегуляции альдостерона оказалась ниже ожидаемой (14%), а различий эффективности РДН и отдалённых сердечно-сосудистых исходов у больных с наличием или отсутствием дисрегуляции альдостерона не обнаружено. Продемонстрированы нефропротективные эффекты дистальной РДН среди больных СД2, у большинства из которых имела место ХБП С3а. Обнаружено, что антигипертензивная и кардиопротективная эффективность наиболее полно реализуется у больных РАГ без ИБС.

Показано, что телемониторинг АД обладает не только антигипертензивным, но и дополнительными плейотропными эффектами, проявляющимися уменьшением выраженности системного воспаления, коррекцией вегетативного дисбаланса, улучшением углеводного обмена и психоэмоционального статуса пациентов, что может иметь значение для контроля АД. Использование мобильного приложения по сравнению с роботизированным обзвоном ассоциируется с более высокой приверженностью пациентов данному вмешательству и более устойчивым контролем САД по данным его ВЦД.

ВЫВОДЫ

1. Ренальная денервация у пациентов с резистентной АГ обеспечивает стойкий антигипертензивный эффект в течение 5-летнего периода наблюдения, выраженность которого зависит от исходных клинических характеристик пациентов и тесно связана с подавлением симпатической, провоспалительной и профибротической активности, а также с увеличением натрийуреза. Частота фатальных сердечно-сосудистых событий составила 2%, нефатальных осложнений – 8 % (с преобладанием коронарной реваскуляризации).
2. Время нахождения систолического АД в целевом диапазоне по результатам длительного наблюдения зависит от исходной степени симпатоадреналовой и фибро-воспалительной активации, полнота коррекции которых связана с более продолжительным нахождением систолического АД в целевом диапазоне.
3. Эффективность ренальной денервации определяется исходным коморбидным фоном. У пациентов без сопутствующей ишемической болезни сердца процедура ассоциирована с достоверным регрессом гипертрофии миокарда левого желудочка. У больных сахарным диабетом применение дистальной методики ренальной денервации способствует стабилизации функционального состояния почек.
4. Телемониторинг АД улучшает его контроль и благоприятно влияет на психоэмоциональный статус, вегетативную регуляцию и маркеры системного воспаления. Степень снижения АД зависит от исходного его уровня и максимально выражена при использовании мобильного приложения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных резистентной АГ проводить ренальную денервацию следует при уровне САД-24 ≥156 мм рт. ст., значениях вариабельности САД-24 ≥15,5 мм рт. ст., суточной экскреции калия с мочой ≥27 ммоль/сут.
2. У пациентов с сочетанием резистентной АГ и сахарного диабета показано проведение дистальной ренальной денервации с целью замедления прогрессирования почечного повреждения.
3. Ренальная денервация с целью снижения АД и регресса гипертрофии левого желудочка наиболее целесообразна у больных резистентной АГ без ИБС.

4. Телемониторинг АД наиболее полезен для больных АГ с исходным уровнем клинического (офисного) САД >149 мм рт. ст., а при выборе режима телемониторинга следует отдавать предпочтение мобильным приложениям.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшего развития данной научной области связаны с разработкой многофакторных прогностических моделей отбора пациентов на РДН с использованием биомаркеров симпатической активности, воспаления и фиброза, изучением взаимосвязи ВЦД САД с сердечно-сосудистым прогнозом и поражением органов-мишеней, разработкой и валидацией новых технологий диагностики дисрегуляции альдостерона, а также оценкой возможностей интеграции технологий телемониторинга в единую систему персонализированного ведения больных АГ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК

1. Manukyan, M. A. Renal Safety of Distal Renal Denervation on Kidney Function in Diabetic Patients with Resistant Hypertension / M. A. Manukyan, V. F. Mordovin, S. E. Pekarsky, I. V. Zyubanova, V. A. Lichikaki, E. I. Solonskaya, **S. A. Khunkhinova**, A. M. Gusakova, A. Yu. Falkovskaya // Medicina. – 2026. – Vol. 62, № 2. – Article 274. – DOI 10.3390/medicina62020274.

2. **Хунхинова, С. А.** Долгосрочная эффективность ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией: результаты 5 лет наблюдения / **С. А. Хунхинова**, И. В. Зюбанова, В. А. Личикаки, М. А. Манукян, А. А. Попова, Н. Б. Кульчимаева, Т. Р. Рябова, Е. С. Гергерт, А. Е. Баев, С. Е. Пекарский, В. Ф. Мордовин, А. Ю. Фальковская // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 7. – С. 15-21. – DOI 10.15829/1560-4071-2025-6243.

3. Солонская, Е. И. Регресс гипертрофии левого желудочка у больных резистентной артериальной гипертонией после ренальной денервации: роль гемодинамических и антифибротических эффектов / Е. И. Солонская, О. В. Мочула, В. Ф. Мордовин, И. В. Зюбанова, М. А. Манукян, В. А. Личикаки, А. А. Вторушина, **С. А. Хунхинова,** И. А. Скомкина, А. М. Гусакова, С. Х. Арсанова, К. В. Завадовский, А. Ю. Фальковская // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 5. – С. 71-77. – DOI 10.15829/1560-4071-2024-5654.

4. **Хунхинова С.А.** Время нахождения систолического артериального давления в целевом диапазоне после ренальной денервации: связь с нейрогормональным профилем больных резистентной артериальной гипертензией / **С.А. Хунхинова,** В. Ф. Мордовин, В. А. Личикаки, И. В. Зюбанова, М. А. Манукян, В. В. Руденко, А. М. Гусакова, Т. Ю. Реброва, С. А. Афанасьев, А. Ю. Фальковская // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. – 2026. – Т. 41, №2. – С.141-151. – DOI 10.29001/2073-8552-2026-41-2-141-151.

Свидетельства о государственной регистрации базы данных и программы для ЭВМ

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024623003 Российская Федерация. База данных пациентов с резистентной артериальной гипертонией: заявл. 24.06.2024: опубл. 09.07.2024 / Солонская Е.И., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Зюбанова И.В., Манукян М.А., Личикаки В.А., Хунхинова С.А., Попова А.А., Скомкина И.А., Солтанахметова А.Д., Баев А.Е., Гергерт Е.С., Пекарский С.Е.; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ).

2. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025664910 Российская Федерация. Регистр пациентов с резистентной артериальной гипертонией: заявл. 16.04.2025: опубл. 06.06.2025 / Фальковская А.Ю., Конев А., Солонская Е.И., Мордовин В.Ф., Зюбанова И.В., Манукян М.А., Личикаки В.А., Хунхинова С.А., Попова А.А., Скомкина И.А., Солтанахметова А.Д., Баев А.Е., Гергерт Е.С., Пекарский С.Е.; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ).

Патент РФ на изобретение

1. Патент 2867548 Российской Федерации, МПК: A61B 5/02. Способ прогнозирования антигипертензивного эффекта ренальной денервации через 5 лет у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. **Хунхинова С.А.,** Солонская Е.И., Мордовин В.Ф., Зюбанова И.В., Личикаки В.А., Манукян М.А., Руденко В.В., Баев А.Е., Гергерт Е.С., Пекарский С. Е., Фальковская А.Ю. № 20261004649, заявл. 20.02.2026; опубл. 04.08.2026 Бюл. № 22

Тезисы в сборниках и материалах конференций

1. **Khunkhinova, S.** Coronary heart disease is associated with limited beneficial effects of renal denervation in patients with resistant hypertension / **S. Khunkhinova**, V. Mordovin, I. Zyubanova, E. Solonskaya, M. Manukyan, V. Lichikaki, S. Pekarskiy, A. Vtorushina, I. Skomkina, A. Soltanakhmetova, N. Ryumshina, A. Falkovskaya // Atherosclerosis. – 2024. – Vol. 395. – P. 118230. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2024.118230.

2. **Khunkhinova, S.** TCT-569 Potential of Novel Metrics for Long-Term Assessment of Renal Denervation Efficacy in Patients with Resistant Hypertension / S. Khunkhinova, M. Manukyan, A. Popova, I. Zubanova, V. Lichikaki, E. Solonskaya, V. Mordovin, T. Ryabova, A. Gusakova, E. Gergert, A. Baev, S. Pekarskiy, A. Falkovskaya // Journal of the American College of Cardiology. – 2025. – Vol. 86, No. 17. – P. B249. – DOI 10.1016/j.jacc.2025.09.712.

3. **Khunkhinova, S.** TCT-579 Long-term Efficacy of Renal Denervation in Patients with Resistant Arterial Hypertension: 5-year Results / **S. Khunkhinova,** M. Manukyan, A. Popova, I. Zubanova, V. Lichikaki, E. Solonskaya, V. Mordovin, T. Ryabova, A. Gusakova, E. Gergert, A. Baev, S. Pekarskiy, A. Falkovskaya // Journal of the American College of Cardiology. – 2025. – Vol. 86, No. 17. – P. B252-B253. – DOI 10.1016/j.jacc.2025.09.723.

4. Хунхинова, С. А. Нефропротективный эффект ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / С. А. Хунхинова, М. А. Манукян, А. А. Попова, И. В. Зюбанова, В. А. Личикаки, Е. И. Солонская, Е. С. Гергерт, С. Е. Пекарский, В. Ф. Мордовин, А. Ю. Фальковская // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № S7. – С. 37.

5. **Хунхинова, С. А.** Эффективность телемониторинга артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией: результаты трехмесячного проспективного наблюдения / **С. А. Хунхинова,** А. А. Попова, М. А. Манукян, И. В. Зюбанова, В. А. Личикаки, А. М. Гусакова, Т. Ю. Реброва, Е. И. Солонская, В. Ф. Мордовин, А. Ю. Фальковская // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № S8. – С. 74.

6. Хунхинова, С. А. Пятилетние результаты наблюдения пациентов с резистентной артериальной гипертензией после ренальной денервации / **С. А. Хунхинова,** А. А. Вторушина, И. А. Скомкина, И. В. Зюбанова, В. А. Личикаки, М. А. Манукян, Е. И. Солонская, Т. Р. Рябова, С. Е. Пекарский, В. Ф. Мордовин, А. Ю. Фальковская // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № S5. – С. 48.

7. **Хунхинова, С. А.** Регресс гипертрофии левого желудочка после ренальной денервации в селективных группах больных резистентной артериальной гипертонией / **С. А. Хунхинова** // Материалы Четвертого Всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал». – Томск: НИИ кардиологии Томского НИМЦ, 2023. – С. 280–285.

8. **Хунхинова, С. А.** Отдалённые результаты применения ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией: 5-летний опыт наблюдения / **С. А. Хунхинова** // Cardiology of Uzbekistan. – 2025. – № 2(1). – С. 9.

9. **Хунхинова, С. А.** Время систолического артериального давления в целевом диапазоне: связь с благоприятными эффектами ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией / **С. А. Хунхинова** // Материалы Шестого Всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал». – Томск: НИИ кардиологии Томского НИМЦ, 2026. – С. 123.

10. Хунхинова, С.А. Особенности реализации кардиопротективных эффектов ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией / С. А. Хунхинова, О. В. Мочула, А. Ю. Фальковская, С. Е. Пекарский, И. В. Зюбанова, В. А. Личикаки, М. А. Манукян, Е. И. Солонская, А. А. Вторушина, И. А. Скомкина, А. М. Гусакова, В. Ф. Мордовин // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов 2023. – 2023. – С. 179.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АРС – альдостерон-ренинновое соотношение
ВЦД – время нахождения артериального давления в целевом диапазоне
вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДАД-24 – среднесуточное диастолическое артериальное давление
ДРА – дисрегуляция альдостерона
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ-1β – интерлейкин-1β
ИЛ-6 – интерлейкин-6
ИЛ-10 – интерлейкин-10
ЛЖ – левый желудочек
ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка
ММП-9 – матриксная металлопротеиназа-9
МРТ – магнитно-резонансная томография
НИИ – научно-исследовательский институт
НИМЦ – национальный исследовательский медицинский центр
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ПАД – пульсовое артериальное давление
ПАД-24 – среднесуточное пульсовое артериальное давление
РАГ – резистентная артериальная гипертензия
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РДН – ренальная денервация
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
САД – систолическое артериальное давление
САД-24 – среднесуточное систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СД2 – сахарный диабет 2-го типа
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
СНС – симпатическая нервная система
СТХ-1 – С-концевой телопептид коллагена I типа
ТМ – телемониторинг
ХБП – хроническая болезнь почек
ФНО-α – фактор некроза опухоли α
BNP – мозговой натрийуретический пептид
EAS – European Atherosclerosis Society
HbA1c – гликированный гемоглобин
NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида
SUSPUP – расчетный индекс электролитного обмена, характеризующий соотношение сывороточных и мочевых концентраций натрия и калия
SUSPPUP – расчетный индекс электролитного обмена, характеризующий клиренс калия и натрия
TIMP-1 – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1

Научное издание

Хунхинова Симжит Андреевна

РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОСЛЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ И КРАТКОСРОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ТЕЛЕМОНИТОРИНГА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать 17.11.2026 г. Формат 60×90/16

Усл. Печ. Л. 1,37. Уч-изд. Л. 1,0.

Тираж 100 экз.