Научно-исследовательский институт кардиологии –
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»

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)

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
Фальковская Алла Юрьевна

Томск – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ..... 5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... 19
1.1 Отдалённые антигипертензивные эффекты ренальной денервации 19
1.2. Время систолического АД в целевом диапазоне после ренальной денервации 28
1.3 Эффекты ренальной денервации в селективных группах больных..... 32
1.3.1. Дисрегуляция альдостерона у больных АГ и её связь с эффективностью ренальной денервации 32
1.3.2. Эффективность дистальной методики РДН у больных с ХБП 35
1.3.3. Эффект РДН в зависимости от наличия и отсутствия ишемической болезни сердца 37
1.4. Телемониторинг АД как опция улучшения контроля АД 39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 41
2.1 Клиническая характеристика обследованных больных..... 41
2.2 Дизайн исследования..... 42
2.3 Критерии включения и исключения пациентов в исследование 44
2.4 Методы исследования..... 45
2.4.1 Клинические методы исследования..... 45
2.4.2 Лабораторные методы исследования..... 47
2.4.3 Инструментальные методы исследования 50
2.4.3.1 Аускультативно-осциллометрическое измерение АД и ЧСС..... 50
2.4.3.2 Эхокардиографическое исследование 55
2.4.3.3 Ультразвуковое исследование сонных артерий..... 57
2.4.3.4 Допплерография почечных артерий 58
2.4.3.5 МРТ сердца..... 58
2.4.3.6 МРТ почек и надпочечников 59
2.4.3.7 Селективная коронарография..... 59
2.5 Методика проведения ренальной денервации 60

2.6 Медицинские приборы, оборудование и фармакологические препараты, использованные в исследовании 62
2.7 Анализируемые показатели 63
2.8 Алгоритм диагностики дисрегуляции альдостерона..... 65
2.9 Статистическая обработка данных..... 66
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИСЛЕДОВАНИЯ..... 69
3.1 Долгосрочная эффективность ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией: результаты 5 лет наблюдения 69
3.1.1 Влияние ренальной денервации на показатели АД..... 69
3.1.2 Ретроспективный анализ респондеров и нереспондеров..... 75
3.1.3 Изменение суточного профиля артериального давления через 5 лет после ренальной денервации 80
3.1.4 Влияние ренальной денервации на изменения биохимического профиля..... 86
3.1.5 Анализ взаимосвязей изменения САД-24 с динамикой клинико-лабораторных и инструментальных показателей..... 90
3.1.6 Анализ предикторов эффективности ренальной денервации 91
3.1.7 Влияние ренальной денервации на изменения органов-мишеней 95
3.1.8 Динамика атеросклеротических изменений через 5 лет наблюдения.. 97
3.1.9 Ретроспективная оценка приверженности к терапии 98
3.1.10 Анализ неблагоприятных событий по данным 5 лет наблюдения ... 100
3.2 Время систолического АД в целевом диапазоне после ренальной денервации по данным длительного наблюдения 105
3.2.1 Динамика артериального давления..... 107
3.2.2 Исходные уровни биомаркеров..... 109
3.2.3 Динамика биомаркеров 111
3.3 Оценка эффективности РДН в селективных группах больных..... 113
3.3.1 Оценка частоты дисрегуляции альдостерона, его связи с эффективностью ренальной денервации и неблагоприятных исходов..... 113
3.3.2 Оценка благоприятных эффектов РДН на функцию почек у больных сахарным диабетом 2-го типа (исследование REFRAIN)..... 121

3.3.3 Оценка эффективности РДН в зависимости от наличия и отсутствия ишемической болезни сердца 129
3.4 Оценка эффективности разных режимов телемониторинга 131
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 141
4.1. Оценка эффекта ренальной денервации через 5 лет 141
4.1.1. Изменение АД и суточного профиля артериального давления через 5 лет после ренальной денервации 141
4.1.2. Влияние ренальной денервации на изменения биохимического профиля и анализ взаимосвязей изменения САД-24 с динамикой клинико-лабораторных и инструментальных показателей 144
4.1.3. Анализ предикторов эффективности ренальной денервации 149
4.1.4. Динамика поражения органов-мишеней через 5 лет наблюдения 150
4.1.5. Ретроспективная оценка приверженности к терапии 154
4.1.6. Распространённость и клинические особенности дисрегуляции альдостерона при резистентной артериальной гипертензии 156
4.2 Время нахождения САД в целевом диапазоне как новый показатель оценки эффективности РДН 159
4.3 Эффективность ренальной денервации в отдельных группах пациентов 165
4.3.1 Отдалённые неблагоприятные события после ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией 165
4.3.2 Нефропротективные эффекты ренальной денервации у больных сахарным диабетом 2-го типа (исследование REFRAIN) 167
4.3.3 Эффект ренальной денервации у пациентов с ИБС 172
4.4 Телемониторинг как инструмент контроля АД 175
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 180
ВЫВОДЫ 185
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 186
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 187
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 191

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы исследования

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из наиболее значимых проблем современной кардиологии, что связано с ее широкой распространенностью, большим вкладом в сердечно-сосудистую смертность и частым развитием поражения органов-мишеней [1]. Повышение артериального давления (АД) рассматривается как ведущий модифицируемый фактор риска ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), инсульта и хронической болезни почек (ХБП) [2, 3]. Несмотря на наличие большого числа эффективных антигипертензивных препаратов и современных схем комбинированной терапии, уровень контроля АД в популяции по-прежнему остается недостаточным [4]. По данным исследования ЭССЕ-РФ3, контроль АГ в России остаётся недостаточным: целевых уровней артериального давления достигают лишь 27 % пациентов с АГ [5], 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 (2018 г.), распространённость истинной РАГ среди пациентов, получающих антигипертензивную терапию, составляет 10,3 % (95 % ДИ 7,6 - 13,2 %) [6].

Наличие РАГ ассоциируется с более высокой частотой поражения органов-мишеней, ускоренным сосудистым ремоделированием и крайне неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом [7, 8]. У данной категории пациентов значительно чаще выявляются гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), ХБП, нарушения мозгового кровообращения, атеросклеротическое поражение сосудов и ХСН [8, 9]. Отдельного внимания заслуживает сосудистое ремоделирование и атеросклеротическое поражение артерий у больных РАГ, поскольку именно они в

значительной степени определяют высокий сердечно-сосудистый риск в данной категории больных.

В настоящее время РАГ рассматривается как состояние, связанное с выраженными нейрогуморальными, воспалительными и профибротическими изменениями. Одним из ключевых механизмов формирования и поддержания РАГ считается хроническая гиперактивация симпатической нервной системы (СНС) [10]. Повышение симпатического тонуса сопровождается вазоконстрикцией, задержкой натрия и жидкости, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [11], а также способствует прогрессированию воспалительных и фибротических процессов в миокарде, сосудистой стенке и почечной ткани [12, 13].

Учитывая важную роль симпатической гиперактивации в развитии РАГ, высокотехнологичным и патогенетически обоснованным способом её лечения является ренальная денервация (РДН), заключающаяся в разрушении симпатических нервных волокон, расположенных в адвентиции почечных артерий. Проведение РДН сопровождается снижением АД, уменьшением активности симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [14]. Результаты выполненных исследований продемонстрировали эффективность и безопасность РДН у пациентов с РАГ [15], что позволило включить процедуру в большинство мировых клинических рекомендаций по лечению АГ [16–18].

Вместе с тем сведения об отдаленном антигипертензивном эффекте РДН и его устойчивости остаются ограниченными. В Российской Федерации всего 2 работы отражают результаты более 5 лет наблюдения и основаны на небольшом количестве клинических выборок (22 и 14 пациентов) [19, 20]. Кроме того, выраженность ответа на РДН существенно варьирует между пациентами, что определяет необходимость поиска клинических, лабораторных и инструментальных предикторов устойчивого антигипертензивного эффекта.

В последние годы все больше внимания уделяется не только антигипертензивной эффективности РДН, но и ее потенциальным органопротективным эффектам. Вопросы длительного влияния процедуры на

органы-мишени изучены недостаточно. Остаётся неясным, какие факторы могут ограничивать органопротективную эффективность РДН, а при каких клинических фенотипах эта эффективность реализуется в большей степени. Получение таких данных поможет обеспечить персонализированное лечение больных РАГ.

Одним из вопросов органопротекции является проблема поражения почек при РАГ ввиду особенно неблагоприятного почечного прогноза [21]. Повышение АД приводит к росту внутриклубочкового давления, повреждению эндотелия и активации провоспалительных медиаторов, что приводит к постепенному замещению функциональной почечной ткани фиброзной [22]. При этом наличие ХБП само по себе затрудняет достижение контроля АД, формируя своеобразный порочный круг между прогрессированием почечной дисфункции и резистентностью к терапии [23]. Известно также, что по мере снижения функции почек вероятность развития РАГ существенно возрастает [24].

Особый интерес вызывает изучение показателей, позволяющих более полно оценивать качество контроля АД. Одним из таких показателей является время нахождения АД в целевом диапазоне (ВЦД, time in target range), отражающее долю времени, в течение которого АД сохраняется в пределах целевых значений [25]. В отличие от традиционной оценки уровня АД по разовым измерениям, ВЦД позволяет учитывать не только степень снижения давления, но и стабильность его контроля. Показано, что снижение ВЦД связано с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, поражением органов-мишеней и неблагоприятным прогнозом [26]. Кроме того, имеются данные о связи более высокого ВЦД с меньшей частотой гипертрофии левого желудочка, лучшими почечными исходами и снижением риска больших сердечно-сосудистых событий [27–29]. Однако влияние РДН на ВЦД при длительном наблюдении остается практически неизученным.

Кроме абсолютного уровня АД и стабильности его контроля, важное прогностическое значение имеют показатели суточного профиля АД, включая степень ночного снижения АД. Нарушение циркадного ритма АД ассоциировано с более высоким риском поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых

осложнений. Однако данные о влиянии РДН на суточный профиль АД в отдаленные сроки остаются ограниченными.

Недостаточно исследованы и механизмы, связывающие ВЦД с органопротективными эффектами РДН. До настоящего времени практически отсутствуют данные о взаимосвязи ВЦД с показателями симпатической активности, воспаления и фиброза после проведения вмешательства. В связи с этим ВЦД представляет интерес не только как показатель качества контроля АД, но и как потенциальный интегральный маркер эффективности антигипертензивной терапии и органопротективного действия РДН.

Одной из причин недостаточной эффективности РДН считают проблемы отбора пациентов в исследования, касающиеся прежде всего включения в них больных с предполагаемым альдостеронизмом, при котором активность симпатических нервов снижена [30].

Дополнительные возможности повышения эффективности контроля АД и персонализированного лечения может обеспечить телемониторинг АД. Дистанционный контроль АД позволяет чаще взаимодействовать с пациентом, своевременно корректировать терапию и повышать приверженность лечению [31, 32]. Особую актуальность телемониторинг АД приобретает у больных резистентной АГ, учитывая низкую приверженность данной группы пациентов к пожизненной антигипертензивной терапии.

Степень разработанности темы исследования

Результаты крупных рандомизированных исследований и метаанализов продемонстрировали способность РДН обеспечивать дополнительное снижение АД по сравнению с медикаментозной терапией, что позволило рассматривать данный метод в качестве одного из компонентов комплексного лечения больных с неконтролируемой АГ [15, 33].

В настоящее время доказана способность вмешательства снижать как клиническое, так и суточное артериальное давление [34], при этом полученные результаты воспроизводятся в различных популяциях пациентов [35] и при

использовании разных технологий денервации [36]. Несмотря на накопление данных длительного наблюдения после РДН, включая исследования с периодом наблюдения до 10 лет и более, вопросы, касающиеся долгосрочной безопасности вмешательства, устойчивости антигипертензивного ответа и его взаимосвязи с кардио- и нефропротективными эффектами, остаются открытыми [37]. Имеющиеся к настоящему времени данные о возможности регресса гипертрофии левого желудочка [38], улучшения показателей диастолической функции миокарда [39], замедления прогрессирования хронической болезни почек [40] и уменьшения активности симпатической нервной системы после РДН, как правило ограничены трехлетним периодом наблюдения. При этом результаты исследований остаются неоднозначными, а влияние сопутствующих состояний, в том числе ИБС и ХБП, на выраженность и устойчивость органопротективных эффектов РДН изучено недостаточно.

В рамках концепции персонализированного подхода к лечению значительное внимание уделяется поиску предикторов эффективности РДН. В качестве возможных факторов рассматриваются исходный уровень АД, особенности его суточного профиля, показатели функции почек и различные биомаркеры, включая маркеры нейрогуморальной регуляции, воспаления, фиброза и коллагенообразования [41]. Тем не менее четкие представления о факторах, определяющих длительное сохранение антигипертензивного ответа, до настоящего времени отсутствуют.

В аспекте проблемы дисрегуляции альдостерона (ДРА) следует отметить, что в исследовании REQUIRE гиперальдостеронизм по данным ретроспективного анализа был документирован у 32,4 % пациентов [30]. Однако данных по этому вопросу крайне мало.

Несмотря на появление отдельных исследований, посвящённых оценке времени нахождения систолического артериального давления в целевом диапазоне после ренальной денервации [42], роль данного показателя в прогнозировании отдалённой эффективности вмешательства и его взаимосвязь с

органопротективными эффектами РДН до настоящего времени остаются недостаточно изученными.

Отдельный интерес представляет применение телемониторинга АД как инструмента персонализированного подхода к лечению АГ, повышающего его эффективность [43, 44]. Вместе с тем данные о влиянии различных режимов телемониторинга на факторы, вовлечённые в механизмы повышения АД, остаются ограниченными. Нет определённости и в отношении категории пациентов, у которых использование телемониторинга обеспечивает наибольший клинический эффект.

Таким образом, ренальная денервация и телемониторинг АД являются современными медицинскими технологиями лечения больных АГ. Однако ограниченность данных об отдалённых эффектах РДН и предикторах её эффективности, возможностей телемониторинга, а также времени нахождения АД в целевом диапазоне после этих вмешательств определяют актуальность дальнейших исследований в этой области.

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).

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.

Научная новизна работы

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, фибро-воспалительного 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 десять лет.

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 на наличие 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.

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 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 медицинских 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 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из ведущих причин сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности во всем мире. Повышенное артериальное давление выявляется у 30–40 % взрослого населения, а число пациентов с АГ превышает 1,2 млрд человек [1, 4]. В Российской Федерации распространенность АГ составляет 29–40 % взрослого населения [45, 46].

Особую проблему представляет резистентная артериальная гипертензия (РАГ). По данным метаанализов, ее распространенность достигает 14–15 %, однако после исключения псевдорезистентности, обусловленной низкой приверженностью терапии, ошибками измерения АД и феноменом «белого халата», истинная РАГ выявляется примерно у 10% пациентов с леченой АГ [6, 47, 48]. Это подчеркивает важность тщательной диагностики с использованием амбулаторного мониторирования АД и оценки приверженности лечению.

Пациенты с истинной РАГ относятся к группе крайне высокого сердечно-сосудистого риска. Наличие РАГ ассоциируется с увеличением риска инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек и сердечно-сосудистой смертности в 1,5–2 раза по сравнению с пациентами с контролируемой АГ [49, 50]. Особенно часто РАГ встречается у больных с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и хронической болезнью почек, достигая в этих группах 20–40 % и более [47].

1.1 Отдалённые антигипертензивные эффекты ренальной денервации

Ренальная денервация (РДН) – малоинвазивный эндоваскулярный метод лечения АГ, направленный на разрушение симпатических нервных волокон, расположенных в адвентиции почечных артерий. Этот метод был впервые внедрён в клиническую практику в конце 2000-х гг., а первые результаты - опубликованы в 2009 г. Основанием для разработки РДН послужили данные о важной роли симпатической нервной системы в патогенезе РАГ. Повышенная активность

почечных симпатических нервов способствует активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), задержке натрия и воды, вазоконстрикции и поддержанию повышенного АД. Воздействуя на один из ключевых патогенетических механизмов формирования РАГ, РДН рассматривается как патогенетически обоснованный немедикаментозный метод лечения данной категории пациентов.

Эффективность РДН подтверждается данными крупных регистров, sham-контролируемых РКИ и длительных одноцентровых наблюдений, что позволило включить её в современные национальные и международные клинические рекомендации. Согласно российским клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых» (2024)[1], РДН может быть рассмотрена в качестве дополнительного метода лечения у пациентов с истинной РАГ при рСКФ >40 мл/мин/1,73 м² (УУР А, УДД 2). В рекомендациях Европейского общества по гипертонии (ESH, 2023)[2] РДН также рассматривается как возможный вариант лечения пациентов с РАГ и рСКФ >40 мл/мин/1,73 м² (класс рекомендаций IIb). Аналогичная позиция отражена и в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC, 2024)[3], согласно которым РДН может быть рассмотрена у пациентов с неконтролируемой РАГ на фоне трёхкомпонентной антигипертензивной терапии, включающей тиазидный или тиазидоподобный диуретик, после мультидисциплинарной оценки и обсуждения потенциальной пользы и рисков вмешательства (IIb). В обновлённых рекомендациях AHA/ACC (2025)[4] РДН также позиционируется как дополнительный метод контроля АД у тщательно отобранных пациентов с РАГ, офисным САД 140–180 мм рт. ст., ДАД ≥90 мм рт. ст. и рСКФ ≥40 мл/мин/1,73 м² (класс 2b, уровень доказательности B-R).

---

[1] Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024 // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 9. – С. 230–329. – DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6117

[2] Mancia G., Kreutz R., Brunström M. et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // Journal of Hypertension. – 2023. – Vol. 41, № 12. – P. 1874–2071. – DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480

[3] McEvoy J. W., McCarthy C. P., Bruno R. M. et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension // European Heart Journal. – 2024. – Vol. 45, № 38. – P. 3912–4018. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehae178.

[4] Jones D. W., Ferdinand K. C., Taler S. J. et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults // Hypertension. – 2025. – Vol. 82. – P. e212–e316. – DOI: 10.1161/HYP.0000000000000249

Наиболее крупные данные реальной клинической практики получены в Global SYMPLICITY Registry: из 2237 пациентов, перенёсших РДН, 1742 были доступны для 36-месячного наблюдения, снижение клинического САД составляло около 16,5 мм рт. ст., а САД-24 около 8,0 мм рт. ст. [51]. В поданализе Global SYMPLICITY Registry у 1980 пациентов с и без ХБП снижение клинического САД к 36 месяцам составило 17,3 ± 28,3 мм рт. ст. без ХБП и 11,7 ± 29,9 мм рт. ст. при ХБП [52].

В SPYRAL HTN-ON MED к 36 месяцам данные были доступны для 30 пациентов после РДН и для 32 после sham-процедуры. Исследование показало снижение САД-24 после РДН на 18,7 ± 12,4 мм рт. ст., что было почти в 3 раза больше, чем после sham-контроля, в группе которого снижение САД-24 составило 8,6±14,6 мм рт. ст. [53].

Данные длительных одноцентровых исследований убедительно подтверждают сохранение эффекта за пределами 3 лет. В исследовании, включившем 66 пациентов с РАГ, средний срок наблюдения составил около 9 лет: САД-24 снизилось на 12,1 ± 21,6 мм рт. ст., а ДАД-24 на 8,8 ± 12,8 мм рт. ст. [33]. В другом исследовании 39 пациентов с РАГ наблюдались до 10 лет САД-24 снизилось на 16 ± 17 мм рт. ст., клиническое САД на 14 ± 23 мм рт. ст. [37].

Особую ценность представляют небольшие исследования с ультрадлительным наблюдением. В серии пациентов с ХБП 3-4 стадии 20 человек завершили медианное наблюдение 11,5 года, после РДН офисное АД снизилось на 37,94/20,38 мм рт. ст., а АД-24 – на 16,87/9,88 мм рт. ст. [54]. Безусловно, эти данные требуют осторожной интерпретации из-за малой выборки, но демонстрируют возможность сохранения антигипертензивного эффекта более 8-10 лет.

В крупном метаанализе 18 исследований, включавшем 2212 пациентов со средним наблюдением 4,4 года, долгосрочное снижение офисного САД составило около 23,0 мм рт. ст., а САД-24 около 13,6 мм рт. ст. [55]. В систематическом обзоре 6 исследований с наблюдением наблюдения от 3,5 до 9,4 года среднее снижение САД-24 составило 14,8 ± 3,4 мм рт. ст. [33]. В Российской Федерации

опубликовано лишь несколько работ, посвящённых результатам пятилетнего наблюдения после РДН. В исследовании, проведенном Глыбочко П.В. с соавт. (2018 г.) включавшем 14 пациентов, отмечено снижение офисного АД со 165/110 до 139/95 мм рт. ст. на фоне уменьшения количества принимаемых антигипертензивных препаратов [19]. В работе Ионова М.В. и соавт. (2021 г.) (22 пациента) также продемонстрировано устойчивое снижение как офисного, так и амбулаторного АД спустя более 5 лет после процедуры [20]. Однако ограничением этих работ является, прежде всего, небольшой объём выборки.

Наряду с антигипертензивным эффектом, российские исследования свидетельствуют об отсутствии неблагоприятного влияния РДН на функцию почек. Так, по данным пятилетнего наблюдения за 23 пациентами после РДН, выполненной на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ, темп снижения расчётной СКФ составил около 2,8 мл/мин/1,73 м² в год, что не превышало ожидаемых значений для данной категории больных. Также сообщалось о признаках регресса сердечно-сосудистого ремоделирования, включая уменьшение толщины межжелудочковой перегородки [56].

Исходя из вовлеченности СНС в патофизиологию органных осложнений [57], вполне ожидаемо, что снижение симпатической активности после РДН может оказывать дополнительное сосудистое протективное действие, выходящее за рамки контроля АД [58]. В экспериментальных исследованиях показано, что РДН способствует уменьшению оксидативного стресса, подавлению NF-κB-зависимого воспаления [59], снижению продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов, уменьшению инфильтрации сосудистой стенки макрофагами и моноцитами [60], а также улучшению эндотелиальной функции и повышению стабильности атеросклеротических бляшек [61]. Дополнительными механизмами могут служить снижение активности РААС [62], уменьшение уровня альдостерона и благоприятное влияние на липидный профиль, включая снижение концентраций холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов [63].

Вместе с тем большинство имеющихся данных получено на экспериментальных моделях, тогда как клинические исследования ограничены небольшими выборками и преимущественно оценивают маркеры воспаления и липидный профиль [64]. Данные о влиянии РДН на прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов и его долгосрочную динамику у пациентов с РАГ остаются крайне ограниченными.

Помимо влияния РДН на снижение средних значений АД, всё большее внимание уделяется влиянию РДН на показатели суточного профиля АД, поскольку нарушения циркадного ритма рассматриваются как независимые предикторы поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений. Особое значение имеет недостаточное ночное снижение АД («нон-диппер») и повышение ночного давления («обратный диппер»), которые ассоциированы с более высоким риском инсульта, инфаркта миокарда, хронической болезни почек и сердечно-сосудистой смертности [65, 66].

Поскольку одним из ключевых механизмов действия РДН является уменьшение симпатической активности, предполагается, что вмешательство способно оказывать благоприятное влияние не только на уровень АД, но и на его суточный профиль. Действительно, в ряде исследований показано улучшение параметров суточного профиля АД после РДН, включая снижение вариабельности АД, уменьшение ночного давления и увеличение доли пациентов с физиологическим типом ночного снижения АД («диппер») [67]. В исследовании Чичковой Т.Ю. и соавт. (2019 г.) через 12 месяцев после РДН доля пациентов с профилем «диппер» увеличилась с 16 до 44 %, тогда как число пациентов с профилем «обратный диппер» уменьшилось с 40 до 16 % ($p = 0,015$), что авторы связывали с восстановлением вегетативного баланса и уменьшением симпатической гиперактивации [68]. Вместе с тем в исследовании Mahfoud F. и соавт. (2013 г.) существенного влияния на характеристики суточного профиля АД показано не было [69].

Поскольку одним из механизмов действия РДН является снижение симпатической активности, предполагается, что после её выполнения возможно

восстановление физиологического суточного профиля АД. Однако данные о влиянии РДН на циркадный ритм АД остаются противоречивыми: часть исследований демонстрирует увеличение доли пациентов с профилем «диппер», тогда как другие, не выявляют изменений распределения по типам суточного профиля, несмотря на снижение ночного АД [70]. Большинство работ ограничены периодом наблюдения до трех лет, а сведения об изменении циркадного профиля в более отдалённые сроки практически отсутствуют. В связи с этим остаётся неясным, насколько устойчиво влияние РДН на показатели ночного снижения АД и суточный профиль в долгосрочной перспективе, что определяет необходимость проведения дальнейших исследований.

Несмотря на доказанную способность РДН снижать АД на популяционном уровне, антигипертензивный эффект этой процедуры остаётся достаточно вариабельным. По данным различных исследований, клинически значимое снижение САД после вмешательства достигается примерно у 40–50 % больных, тогда как у значительной части пациентов антигипертензивный эффект оказывается минимальным или отсутствует [41, 71]. В связи с этим особую актуальность приобретает выявление факторов, определяющих индивидуальную чувствительность к вмешательству.

Согласно данным систематического обзора и метаанализа X.R. Hu и соавт. (2024 г.), наиболее убедительными предикторами выраженного антигипертензивного ответа на РДН являются более высокая исходная частота сердечных сокращений и более низкая скорость распространения пульсовой волны [41, 71]. Кроме того, в отдельных исследованиях более выраженное снижение АД после РДН ассоциировалось с более высоким исходным его уровнем, наличием ортостатической гипертензии, повышенной вариабельностью АД, высоким уровнем β-адренореактивности эритроцитов [72], нарушением барорефлекторной чувствительности, а также с признаками активации симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что наибольший эффект РДН наблюдается у пациентов с признаками повышенной симпатической

активности. Однако использование ряда предложенных предикторов в рутинной клинической практике ограничено необходимостью выполнения специализированных исследований, недостаточной воспроизводимостью отдельных показателей или отсутствием общепринятых пороговых значений.

В связи с этим особую важность приобретает поиск доступных биомаркеров, позволяющих прогнозировать эффективность РДН до вмешательства. По данным литературы, более выраженный антигипертензивный ответ может быть связан с исходными признаками нейрогормональной активации, воспаления и эндотелиальной дисфункции, включая повышенные уровни альдостерона, С-реактивного белка, интерлейкина-6, галектина-3, молекул межклеточной адгезии, а также с рядом иммунологических маркеров [41]. Вместе с тем результаты этих исследований остаются неоднородными, а большинство предложенных маркеров не получили независимого подтверждения в крупных проспективных исследованиях.

Что касается критериев ответа на РДН, то в литературе отсутствует единый стандарт их определения, однако в большинстве исследований пациентов подразделяют на респондеров и нереспондеров на основании снижения среднесуточного систолического артериального давления (САД-24) на 5–10 мм рт. ст., а в ряде работ дополнительно выделяют категорию суперреспондеров, например при снижении дневного САД не менее чем на 15 мм рт. ст. При этом изучение особенностей респондеров и нереспондеров, а также поиск клинических, инструментальных и биохимических предикторов ответа на РДН остаются одной из наиболее актуальных задач современной гипертензиологии.

Несомненно, важным фактором, способным влиять на оценку эффективности РДН, является приверженность антигипертензивной терапии. По данным исследований с объективным биохимическим контролем приёма препаратов методом жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии, признаки частичной или полной неприверженности выявляются у 30–50 % пациентов с РАГ, в том числе после выполнения РДН. В ряде исследований показано, что снижение АД после РДН не связано с улучшением приверженности и сохраняется независимо от её динамики [73, 74]. Вместе с тем выраженная неприверженность

может приводить к гипердиагностике РАГ и затруднять интерпретацию результатов вмешательства [74, 75]. Тем не менее вопрос о том, зависит ли ответ на РДН от приверженности к терапии, остаётся открытым.

Несмотря на то, что антигипертензивный эффект РДН достаточно изучен, её влияние на биомолекулярные механизмы АГ исследовано в меньшей степени. Предполагается, что эффекты РДН реализуются не только через снижение АД, но и посредством уменьшения симпатической активности, подавления РААС [14] и субклинического воспаления [76], а также влияния на процессы фиброза и ремоделирования органов-мишеней [77, 78].

В исследованиях, выполненных ранее на базе нашего научно-исследовательского института, после РДН было отмечено уменьшение концентрации провоспалительных маркеров, включая TNF-α, IL-1β и вчСРБ, как в течение первого года после вмешательства, так и при наблюдении до трех лет [79, 80]. Дополнительно к этому после РДН было продемонстрировано улучшение профиля адипокинов с повышением уровней адипонектина и лептина у пациентов с сочетанием резистентной АГ и СД 2 типа [81].

Вместе с тем результаты исследований остаются неоднородными. Не во всех работах выявлены значимые изменения показателей симпатоадреналовой системы, а данные о влиянии РДН на функцию почек и маркеры почечного повреждения противоречивы. Кроме того, большинство исследований основаны на небольших выборках и ограничиваются периодом наблюдения от нескольких месяцев до 2–3 лет. Количество исследований с длительностью наблюдения более двух лет остаётся крайне малым, особенно в отношении нейрогуморальных, воспалительных и профибротических биомаркеров.

Таким образом, данные о долгосрочной динамике биомаркеров после РДН остаются недостаточными. Неясно, насколько устойчивыми являются выявленные изменения нейрогуморальной активации, воспаления, фиброза и адипокинового дисбаланса в отдалённые сроки после вмешательства, а также связаны ли они с длительным сохранением антигипертензивного эффекта и органопротекцией.

Безопасность РДН остаётся одним из ключевых аспектов оценки метода, поскольку вмешательство выполняется у пациентов с РАГ и, как правило, высоким сердечно-сосудистым риском. По данным рандомизированных исследований, регистров и мета-анализов, неблагоприятные события после РДН встречаются редко, а их структура преимущественно связана с сосудистым доступом и повреждением почечной артерии, тогда как поздние специфические осложнения описываются значительно реже [82, 83].

Наиболее значимыми потенциальными осложнениями являются диссекция, стеноз или перфорация почечной артерии. В обзоре 50 исследований, включившем 5769 пациентов и 10 249 пациенто-лет наблюдения, стеноз или диссекция почечной артерии были выявлены в 26 случаях (0,45 %), при этом 24 пациентам потребовалось стентирование; расчётная частота стентирования составила 0,20 % в год, а 79 % событий регистрировались в течение первого года после вмешательства [84].

Отдалённая безопасность РДН при наблюдении до 3 лет также оценивается как благоприятная. В Global SYMPLICITY Registry новая стенозирующая болезнь почечной артерии >70 % была выявлена у 0,3 % пациентов, при этом клинически значимого ухудшения функции почек, связанного с процедурой, не отмечено [51]. В 10-летнем наблюдении 60 пациентов очень высокого риска серьёзных неблагоприятных явлений, напрямую связанных с РДН, также не зарегистрировано [85]. Кроме того, по данным этого регистра, более высокая доля наблюдения, в течение которой значения АД соответствовали целевому уровню, была ассоциирована со снижением риска MACE, сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта [42]. Вместе с тем в консенсусном документе ESC/EAPCI (2023)[5] подчёркивается, что влияние РДН на клинические исходы требует дальнейшего изучения.

В связи с этим для более полной характеристики долгосрочной безопасности и возможных органопротективных эффектов вмешательства крайне

[5] Barbato E., Azizi M., Schmieder R. E. et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) // European Heart Journal. – 2023. – Vol. 44, № 15. – P. 1313–1330. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehad054.

актуальным является изучение частоты и структуры неблагоприятных клинических событий в отдалённом периоде после РДН, включая причины смерти, нефатальные сердечно-сосудистые осложнения, а также новые случаи фибрилляции предсердий и сахарного диабета.

Таким образом, несмотря на накопленные убедительные данные об антигипертензивной эффективности РДН, ряд вопросов остаётся нерешённым. Недостаточно изучены особенности долгосрочного ответа на вмешательство, факторы, определяющие развитие выраженного антигипертензивного эффекта, изменения суточного профиля АД и динамика биомаркеров, отражающих процессы нейрогуморальной активации, воспаления и фиброза. Ограниченными остаются сведения о возможных органопротективных эффектах РДН, включая влияние на прогрессирование атеросклероза, а также о структуре отдалённых неблагоприятных клинических событий. Кроме того, большинство имеющихся данных получено в зарубежных исследованиях, тогда как результаты длительного наблюдения в российской популяции пациентов представлены единичными работами. Всё это определяет актуальность дальнейшего изучения долгосрочной эффективности и безопасности РДН у пациентов с РАГ.

1.2. Время систолического АД в целевом диапазоне после ренальной денервации

В большинстве исследований эффективность РДН оценивалась преимущественно по динамике офисного или среднесуточного АД в отдельных временных точках, что не позволяет в полной мере охарактеризовать качество долгосрочного контроля АГ. Между тем показано, что вариабельность АД является независимым фактором риска поражения органов-мишеней и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, независимо от среднего уровня АД [86]. Это подчёркивает ограниченность оценки эффективности лечения исключительно по разовым или усреднённым показателям давления.

В связи с этим была предложена концепция времени нахождения АД в целевом диапазоне (ВЦД, time in target (therapeutic) range, TTR) как интегрального показателя, учитывающего не только средний уровень АД, но и его вариабельность в течение длительного периода наблюдения [87]. В отличие от традиционных методов оценки АД, ВЦД отражает долю времени, в течение которого АД пациента находится в пределах целевых значений, позволяя оценить стабильность контроля заболевания [26]. Показано, что ВЦД САД является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий и смертности, превосходя по прогностической значимости разовые измерения артериального давления [88].

Установлена убедительная связь большего ВЦД САД с меньшим риском развития ГЛЖ [89, 90], почечных исходов [28] и больших сердечно-сосудистых событий [26], в особенности для лиц моложе 65 лет [91]. Согласно систематическому обзору 21 исследования с метаанализом, увеличение ВЦД на одно стандартное отклонение ассоциировано со снижением риска общей смертности на 15-19 %, сердечно-сосудистой смерти на 17-24 % и серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 24 % [26].

В контексте РДН показатель ВЦД впервые был использован при анализе результатов Global SYMPLICITY Registry. Было показано, что у пациентов с резистентной артериальной гипертензией увеличение ВЦД САД в течение первых 6 месяцев после вмешательства сопровождалось значимым снижением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в последующие годы наблюдения. Так, повышение ВЦД САД на каждые 10 % ассоциировалось со снижением риска крупных сердечно-сосудистых событий на 15 %, инсульта на 23 %, инфаркта миокарда на 15 % и сердечно-сосудистой смертности на 11 % в период от 6 до 36 месяцев после РДН [42]. Эти ассоциации сохранялись независимо от исходного уровня АД и изменений медикаментозной терапии, что свидетельствует о самостоятельной клинической значимости данного показателя.

Вместе с тем сведения о влиянии РДН на ВЦД САД в сроки наблюдения более 3 лет отсутствуют. В частности, нет данных о возможности сохранения высокого ВЦД САД в отдалённом периоде после вмешательства и факторах,

определяющих устойчивость данного эффекта. Кроме того, взаимосвязь достижения и устойчивого поддержания высокого ВЦД САД после РДН с исходным биомолекулярным профилем пациентов и его динамикой после вмешательства до настоящего времени не изучена. Остаётся неизвестным, определяет ли исходная выраженность воспалительных, профибротических и адипокин-опосредованных нарушений вероятность достижения устойчивого контроля АД после РДН, либо само вмешательство способно модифицировать тесно связанные с симпатической гиперактивацией провоспалительные, профибротические и адипокиновые механизмы [92], способствуя тем самым долгосрочному удержанию АД в целевом диапазоне.

Несмотря на доказанную прогностическую значимость ВЦД САД, механизмы, определяющие достижение и поддержание высокого ВЦД после РДН, а также его связь с ключевыми патогенетическими процессами при РАГ по-прежнему изучены недостаточно. В большинстве опубликованных работ благоприятное влияние высокого ВЦД интерпретируется преимущественно через призму уменьшения гемодинамической нагрузки и вариабельности артериального давления [93]. Однако такой подход не учитывает сложные патогенетические механизмы РАГ, характеризующейся выраженной нейрогормональной и симпатической активацией [94], ускоренным поражением органов-мишеней и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [50].

Накопленные к настоящему времени данные позволили существенно расширить представления о патогенезе РАГ, рассматривая её как иммуновоспалительное и адипокин-опосредованное заболевание. В рамках данной концепции резистентность к антигипертензивной терапии является следствием сложных структурно-функциональных изменений сосудистой стенки, почек и миокарда, поддерживаемых хроническим воспалением, фиброзом и нарушениями нейрогуморальной регуляции [95, 96]. В связи с этим особый интерес представляет изучение взаимосвязи устойчивого контроля АД после РДН с изменением ключевых патогенетических механизмов развития заболевания.

Одним из центральных звеньев патогенеза РАГ является симпатическая гиперактивация. Вместе с тем данные о взаимосвязи ВЦД САД с динамикой маркеров симпатической активности и натрийуретических пептидов при длительном наблюдении пациентов после РДН в настоящее время отсутствуют. Основными методами оценки симпатической активности служат определение концентрации норадреналина в плазме и моче, микронейрография и измерение норэпинефриновых спилловеров [97]. Однако данные о динамике катехоламинов после РДН остаются противоречивыми, а наиболее информативные методы, такие как микронейрография и измерение спилловеров катехоламинов, вследствие инвазивности и технической сложности ограничены использованием в специализированных исследовательских центрах.

К перспективному подходу к оценке состояния симпатической нервной системы относится определение β-адренореактивности мембран эритроцитов (β-АРМ). Хроническая стимуляция адренорецепторов катехоламинами приводит к их десенситизации и снижению функциональной активности, что отражается увеличением показателя β-АРМ. На основании этих закономерностей β-АРМ рассматривается как интегральный маркер длительной симпатической гиперактивации [98] . Хотя изменения β-АРМ у пациентов с РАГ ранее уже были описаны [99], её связь с ВЦД САД и долгосрочной эффективностью РДН до настоящего времени не изучалась.

Не менее важным представляется вопрос о том, связаны ли благоприятные изменения воспалительного, профибротического и адипокинового профиля после РДН исключительно со снижением АД и увеличением ВЦД САД, либо они отражают самостоятельные плейотропные эффекты вмешательства. Кроме того, остаётся неизвестным, может ли исходная выраженность воспалительных, профибротических, нейрогормональных и адипокин-опосредованных нарушений определять устойчивость достижения целевого контроля АД после РДН.

Таким образом, изучение долгосрочной эффективности РДН с использованием показателя ВЦД САД представляет интерес не только для оценки качества контроля артериального давления, но и для уточнения механизмов

реализации антигипертензивных и органопротективных эффектов вмешательства. Выявление клинико-лабораторных факторов, ассоциированных с достижением более высоких значений ВЦД САД, может иметь практическое значение для оптимизации отбора пациентов с РАГ на РДН и прогнозирования её долгосрочной эффективности.

1.3 Эффекты ренальной денервации в селективных группах больных

1.3.1. Дисрегуляция альдостерона у больных АГ и её связь с эффективностью ренальной денервации

Одним из ключевых механизмов формирования РАГ является гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и связанный с ней избыток альдостерона, способствующий задержке натрия и жидкости, увеличению объёмной нагрузки и ремоделированию сердечно-сосудистой системы. Биохимические признаки первичного альдостеронизма (ПА) выявляются у 11–29 % пациентов с РАГ, тогда как субклинические формы дисрегуляции альдостерона могут встречаться ещё чаще [100, 101]. Однако, несмотря на рекомендации по обязательному скринингу, ПА диагностируется менее чем у 2 % таких пациентов [101].

Несмотря на клиническую значимость ПА, его выявление оказывается достаточно сложным, поскольку основной скрининговый показатель - соотношение альдостерон/ренин (АРС) - требует специальных условий подготовки и зависит от проводимой антигипертензивной терапии [102]. Подтверждение диагноза нуждается в трудоёмких и дорогостоящих исследованиях, что ограничивает широкое внедрение скрининга ПА. Значимость альдостерон-зависимых механизмов в развитии РАГ подтверждается результатами исследования PATHWAY-2, продемонстрировавшего ведущую роль альдостерон-опосредованной задержки жидкости в поддержании повышенного АД и высокую эффективность антагонистов минералокортикоидных рецепторов как препаратов четвёртой линии терапии [103, 104].

В отличие от классического первичного альдостеронизма (синдрома Конна), этиология которого обычно связана с опухолями, гиперплазией или генетическими дефектами надпочечников и который встречается относительно редко, дисрегуляция альдостерона может иметь более широкую распространенность и большее клиническое значение, чем предполагалось ранее. Актуальные международные рекомендации предписывают проведение скрининга АРС у пациентов с трудноконтролируемой гипертензией или гипокалиемией. Важно отметить, что при дисрегуляции альдостерона его уровень не всегда повышен, но является относительно неадекватным (от нормальных значений до верхней границы диапазона при подавленном ренине).

Поскольку продукция ренина зависит от фармакотерапии, АРС не всегда отражает дисрегуляцию альдостерона. Так, на фоне применения иАПФ и БРА у некоторых пациентов (10-53 %) со временем может наблюдаться повышение уровня альдостерона в сыворотке крови - явление, известное как «прорыв альдостерона» [105]. Применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) ассоциировано с повышением уровня альдостерона и ренина по механизму отрицательной обратной связи [106]. АМКР также индуцируют ренин-зависимое компенсаторное повышение уровня альдостерона, что может стимулировать МР-независимые эффекты [107].

Недорогим и быстрым инструментом для оценки степени избытка минералокортикоидов может быть расчёт клиренса калия и натрия. В исследовании Willenberg и соавт. (2009 г.) проводили гемодинамическое профилирование пациентов по клиренсу Na и K, в основе которого лежало соотношение концентрации натрия в сыворотке к концентрации натрия в моче, деленое на соотношение концентрации калия в сыворотке к концентрации калия в моче (индексы SUSPUP и SUSPPUP). Оптимальными пороговыми значениями SUSPUP принято считать $\leq$22,6, SUSPPUP $\leq$5,3 (ммоль/л$^{-1}$)$^{-1}$. Показано, что SUSPPUP коррелирует с соотношением альдостерон/ренин и позволяет выявлять минералокортикоидный избыток с чувствительностью 88,6 % и специфичностью 85,9 % при пороговом значении 5,3 [102].

Как известно, задержка натрия (Na) приводит к относительно высоким концентрациям Na в сыворотке и относительно низким концентрациям Na в моче, а потеря калия - к относительно низким концентрациям калия в сыворотке и высоким концентрациям калия в моче. Предполагается, что применение соотношения Na и К может быть расширено на пациентов, страдающих другими формами минералокортикоидной АГ (например, с низким уровнем альдостерона). В дальнейшем было подтверждено, что пациенты с первичным альдостеронизмом имеют более высокие значения SUSPPUP по сравнению с больными без ПА [108]. В исследовании PATHWAY-2, представлявшем собой рандомизированное двойное слепое перекрёстное исследование, выполненное в 14 центрах Великобритании с участием 314 пациентов с РАГ, была продемонстрирована приемлемая степень согласованности показателей, полученных методом SUSPPUP, с данными АРС [103].

Особый интерес представляет изучение распространённости дисрегуляции альдостерона, включая субклинические формы, не соответствующие классическим критериям первичного альдостеронизма, среди пациентов с РАГ. Несмотря на важную роль симпатической нервной системы в регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, данные о частоте нарушений альдостеронового статуса в данной категории пациентов остаются ограниченными. По данным исследования REQUIRE, альдостеронизм имел место у 32,4 % [30]. Однако данные, полученные на популяции японских пациентов, нельзя экстраполировать на когорту российских больных. Остаётся неясным, зависит ли антигипертензивный и органопротективный эффект ренальной денервации от исходной дисрегуляции альдостерона. Ранее было показано снижение уровней ренина и альдостерона через 2 года после РДН, при этом гипотензивное действие процедуры ассоциировалось с уменьшением их концентрации [109]. Вместе с тем, остаётся неясным, в какой мере эти эффекты реализуются при более длительном наблюдении и зависят ли они от наличия дисрегуляции альдостерона.

1.3.2. Эффективность дистальной методики РДН у больных с ХБП

Продолжающаяся тенденция к росту сочетанной распространенности АГ и сахарного диабета 2-го типа (СД 2 типа) определяет увеличивающееся бремя хронической болезни почек (ХБП) [110–112]. Предполагается, что к 2040 г. ХБП станет пятой по величине причиной потерянных лет жизни во всем мире [113].

Особенно неблагоприятен почечный прогноз у больных РАГ [21]. При этом развитие ХБП само по себе затрудняет контроль АД, что формирует порочный круг взаимного отягощения АГ и ХБП. По данным литературы, РАГ выявляется почти у 40 % пациентов с ХБП [114]. Более того, по мере снижения функции почек риск развития РАГ возрастает, увеличиваясь в 1,6 раза при ХБП стадии С3А и удваиваясь на более продвинутых стадиях заболевания [23]. Сочетание РАГ и ХБП ассоциируется с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, включая повышение риска инфаркта миокарда, инсульта, заболеваний периферических артерий, хронической сердечной недостаточности и смерти от всех причин [114].

Важно отметить, что наличие СД 2 типа увеличивает не только риск ХБП, но и вероятность формирования РАГ [48], в том числе посредством прогрессирующего поражения почек. И АГ, и СД 2 типа сопровождаются постепенным снижением функции почек и являются ведущими причинами развития ХБП. По данным J. Polonia и соавт. (2017 г.), скорость клубочковой фильтрации у пациентов с АГ или СД 2 типа ежегодно снижается на 2–4 мл/мин/1,73 м² [115]. Кроме того, у пациентов с АГ снижение системного давления на фоне терапии закономерно сопровождается уменьшением почечной фильтрации, которая непосредственно зависит от фильтрационного давления. В связи с этим оценка влияния различных методов лечения на функцию почек должна учитывать как естественное прогрессирование почечной дисфункции, так и гемодинамические последствия снижения АД.

Механизмы, лежащие в основе частого сочетания АГ, СД 2 типа и ХБП, являются сложными и многофакторными, однако ключевую роль в развитии,

прогрессировании и неблагоприятных исходах данных заболеваний играет активация симпатической нервной системы (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [116, 117]. Вовлеченность СНС в патофизиологию почечного повреждения в настоящее время не вызывает сомнений. Более того, между уровнем симпатической активности и снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации существует прямая взаимосвязь [116]. Это послужило основанием для рассмотрения СНС в качестве терапевтической мишени не только при АГ, но и при ХБП, что способствовало развитию девайсных технологий нейромодуляции.

Возможность нефропротективного действия РДН у пациентов с РАГ продемонстрирована в ряде исследований, в том числе у больных СД 2 и ХБП [118–122]. Более того, по мнению ряда авторов, пациенты с ХБП могут получать от РДН даже большую пользу, чем пациенты без нарушения функции почек [123].

Однако большинство опубликованных данных получено при использовании анатомически неоптимальной методики воздействия преимущественно в стволе почечной артерии. Оптимизированная дистальная РДН с аблацией в сегментарных ветвях продемонстрировала более выраженный антигипертензивный эффект. Более полная симпатическая денервация теоретически может обеспечивать значительную вазодилатацию почечного сосудистого русла, увеличение почечного кровотока и доставки кислорода к тканям почек. Одновременно снижение активности симпатической нервной системы способствует уменьшению энергетических затрат на работу натрий-калиевого насоса, что снижает потребность тканей почек в кислороде и потенциально уменьшает выраженность хронической гипоксии почечной паренхимы – одного из ключевых механизмов прогрессирования ХБП.

Таким образом, механизмы действия и высокая эффективность дистальной РДН позволяют предполагать наличие значительного нефропротективного потенциала вмешательства, проявляющегося замедлением прогрессирования или даже улучшением функции почек. Вместе с тем выполнение дистальной методики требует введения большего объема рентгенконтрастного вещества для визуализации

сегментарных ветвей почечных артерий, что может оказывать нефротоксическое воздействие и быть особенно критичным для пациентов с исходной ХБП [52].

Дополнительным фактором, способным ограничивать нефропротективный эффект как традиционной, так и дистальной методики РДН, может быть повышенная сосудистая жесткость. Снижение эластических свойств артериальной стенки уменьшает ее амортизирующую функцию и способствует избыточной передаче пульсовой энергии на уровень микроциркуляторного русла почек [124]. Чрезмерное воздействие пульсовых колебаний на почечные клубочки приводит к их повреждению и ускоренному прогрессированию почечной дисфункции. В связи с этим крайне важной представляется оценка влияния дистальной РДН на функцию почек у пациентов с РАГ и СД 2 типа.

1.3.3. Эффект РДН в зависимости от наличия и отсутствия ишемической болезни сердца

РДН обеспечивает устойчивое снижение АД у пациентов с РАГ и высоким сердечно-сосудистым риском, включая больных, перенесших инфаркт миокарда или коронарную реваскуляризацию [125, 126]. В исследовании с участием больных после острого инфаркта миокарда и чрескожного коронарного вмешательства (n = 108) выполнение РДН через 4 недели после события сопровождалось увеличением фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) и улучшением толерантности к физической нагрузке через 6 месяцев наблюдения по сравнению с контрольной группой, что авторы связывают со снижением симпатической активности и восстановлением вегетативного баланса [127].

Вместе с тем данные сравнительных исследований эффективности РДН у пациентов с наличием и отсутствием ИБС остаются ограниченными. Имеющиеся результаты не свидетельствуют о снижении антигипертензивного эффекта вмешательства у данной категории больных и указывают на возможность получения дополнительных клинических преимуществ. Однако вопрос о влиянии

ИБС на выраженность органопротективных эффектов РДН, в частности на процессы сердечного ремоделирования, остается недостаточно изученным.

Одним из наиболее значимых проявлений поражения органов-мишеней при РАГ является ГЛЖ, исходная распространенность которой, по данным ЭхоКГ-критериев, достигает 42–46 % [128, 129]. ГЛЖ представляет собой не только структурное изменение миокарда, но и независимый предиктор сердечной недостаточности, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Показано, что регресс ГЛЖ на фоне антигипертензивной терапии ассоциирован с улучшением прогноза [129].

В развитии ГЛЖ при РАГ наряду с гемодинамической перегрузкой существенную роль играют активация симпатической нервной системы, хроническое низкоинтенсивное воспаление и нарушения процессов ремоделирования внеклеточного матрикса миокарда [130]. Кроме того, на массу миокарда ЛЖ влияет состояние артериальной стенки. 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.

Согласно данным метаанализов, через 6–12 месяцев после РДН наблюдается снижение индекса массы миокарда левого желудочка на 13–16 г/м² по данным эхокардиографии и на 4–7 г/м² по данным магнитно-резонансной томографии сердца [38, 131, 132]. При этом степень регресса ГЛЖ лишь частично объясняется снижением АД и ЧСС, что позволяет предполагать уменьшение симпатической гиперактивации и антифибротический эффект вмешательства [133, 134].

Вместе с тем у пациентов с ИБС, атеросклеротическим поражением сосудов и повышенной артериальной жесткостью регресс ГЛЖ и замедление фиброзных изменений миокарда после РДН могут быть менее выраженными вследствие сохраняющейся пульсатильной нагрузки и хронического системного воспаления. В связи с этим представляется важным изучение влияния РДН на процессы ремоделирования миокарда в зависимости от наличия или отсутствия ИБС.

Предполагается, что снижение симпатической активности после РДН у пациентов с РАГ будет сопровождаться регрессом ГЛЖ и отсутствием прогрессирования фибротических изменений миокарда ЛЖ.

1.4. Телемониторинг АД как опция улучшения контроля АД

Особое значение для ведения больных АГ приобретают подходы, позволяющие усилить контроль АД вне рамок традиционных очных визитов, особенно учитывая возросшую значимость домашнего измерения АД [135]. Телемедицинские технологии рассматриваются как один из инструментов повышения приверженности лечению и улучшения самоконтроля АД [136–140]. Дистанционное наблюдение позволяет чаще взаимодействовать с пациентом, своевременно реагировать на изменения показателей и корректировать терапию [141, 142]. Вместе с тем эффективность телемониторинга АД может зависеть от выбранной модели взаимодействия [143].

Существуют различные режимы дистанционного контроля АД: от автоматизированных телефонных опросов до самостоятельной передачи данных через мобильные приложения. Эти подходы различаются по степени вовлечённости пациента, уровню самостоятельности и цифровой активности, что потенциально может отражаться на результатах лечения.

В большинстве работ эффективность телемониторинга оценивается по динамике клинического или среднесуточного АД. Однако для характеристики качества контроля АД всё большее внимание уделяется показателю времени в целевом диапазоне (ВЦД), который отражает долю измерений АД в пределах целевых значений за период наблюдения. ВЦД позволяет оценить не только достижение целевого уровня, но и стабильность его поддержания [26, 87, 144].

Важно отметить, что телемониторинг (ТМ) АД дает пациенту возможность получать квалифицированную дистанционную медицинскую помощь в онлайн-режиме, что способствует повышению приверженности к терапии, улучшению психоэмоционального состояния больного, а также снижению уровней тревоги и

депрессии. Последние имеют самостоятельное значение для повышения АД, развития хронического низкоинтенсивного воспаления и поражения органов-мишеней. Данные о том, как различные режимы телемониторинга влияют на эти показатели, особенно в условиях краткосрочного наблюдения, остаются ограниченными. Также крайне мало сведений о том, какой фенотип пациента получает наибольшую пользу от ТМ. Однако его выявление поможет определить целевую группу пациентов, у которых ТМ окажется наиболее эффективным.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа была выполнена в отделении артериальных гипертоний (руководитель – д-р мед. наук Алла Юрьевна Фальковская) НИИ кардиологии Томского НИМЦ (директор – академик РАН Сергей Валентинович Попов) в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрена Локальным Этическим комитетом (Выписки КБМЭ № 231 от 21.09.2022 и №255 от 22.11.2023). 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). Оценка эффективности телемониторинга АД проведена по результатам одноцентрового проспективного сравнительного исследования разных режимов ТМ АД, выполненного при технической поддержке ООО «ИННОВАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА». Начало набора пациентов – сентябрь 2022 г.

2.1 Клиническая характеристика обследованных больных

В исследование отдалённых результатов ренальной денервации (5-летнее наблюдение) включены данные 68 пациентов с истинной резистентной артериальной гипертензией, которым была выполнена ренальная денервация в рамках проспективных интервенционных исследований. Период набора пациентов охватывал промежуток с 2010 по 2020 гг. Анализ данных проводился

по состоянию на 01.09.2025. Клиническая характеристика пациентов представлена в разделе 3.1.1.

Исследование влияния времени нахождения АД в целевом диапазоне включало данные 89 пациентов с истинной РАГ, завершивших не менее трёх лет наблюдения после РДН. Медиана периода наблюдения составила 5 лет (от 3 до 9 лет). Анализ данных проводился по состоянию на 30.04.2025. Клиническая характеристика пациентов представлена в разделе 3.2.

Исследование REFRAIN. В исследование включены 29 пациентов с истинной РАГ и сахарным диабетом 2-го типа, которым выполнена дистальная РДН с использованием системы Symplicity Spyral. Набор пациентов проводился с июля 2018 г. по декабрь 2022 г. Анализ данных проводился по состоянию на 01.06.2025. Клиническая характеристика пациентов представлена в разделе 3.3.2.

Исследование влияния ишемической болезни сердца на органопротективные эффекты ренальной денервации. Проанализированы данные 33 пациентов с истинной РАГ, которым была выполнена РДН и имеющих доступные данные МРТ сердца с контрастированием. Клиническая характеристика пациентов представлена в разделе 3.3.3.

Исследование телемониторинга артериального давления. Проведено пилотное одноцентровое наблюдательное проспективное сравнительное исследование различных режимов дистанционного мониторинга АД. В исследование включены 48 пациентов с артериальной гипертензией, завершивших период наблюдения продолжительностью около 3 месяцев. Клиническая характеристика пациентов представлена в разделе 3.4.

2.2 Дизайн исследования

Алгоритм обследования больных и дизайн исследования представлены на рисунке 1.

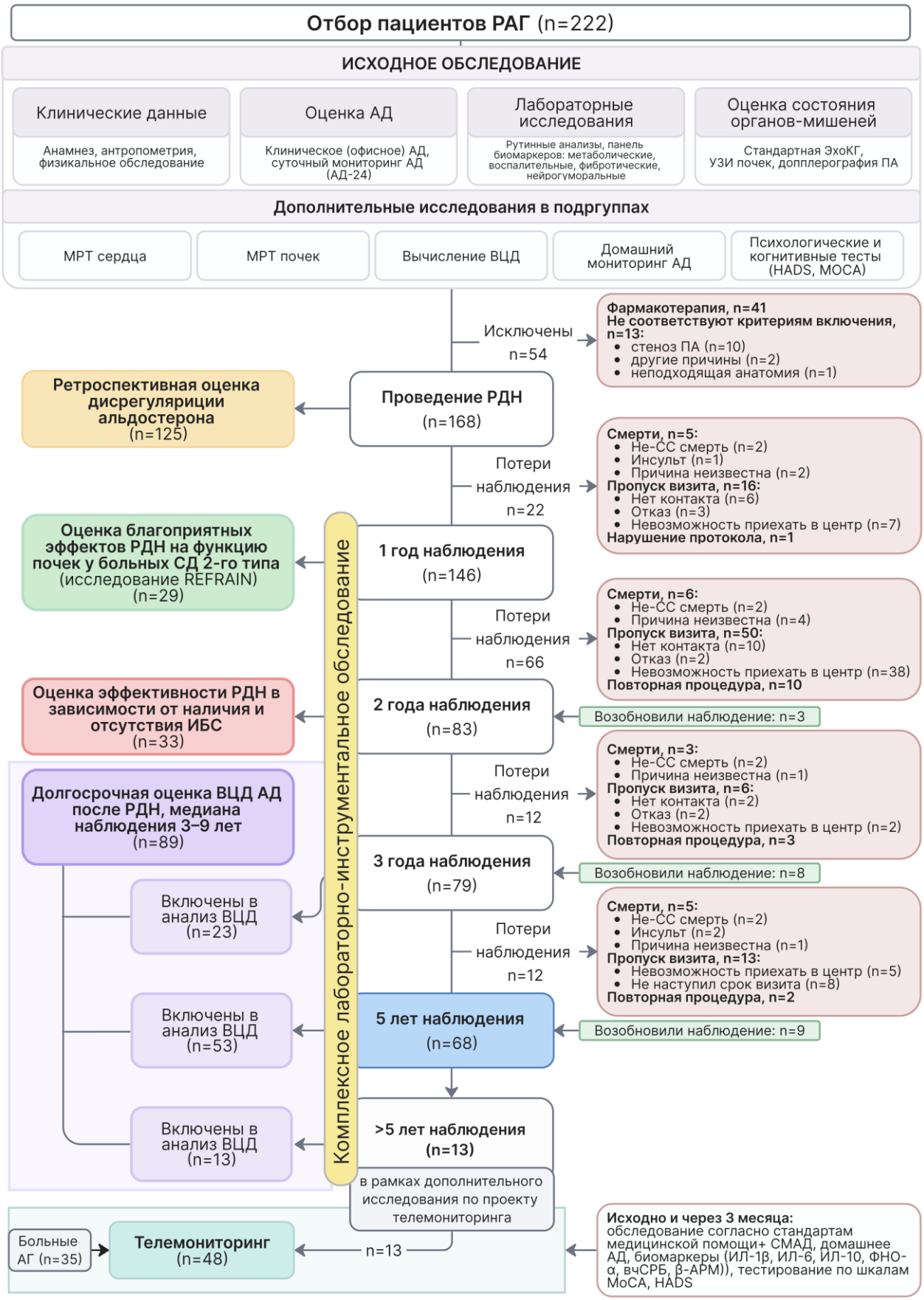


Рисунок 1 – Алгоритм обследования и схема-движения пациентов

2.3 Критерии включения и исключения пациентов в исследование

Критерии включения для исследования РДН

- Больные с истинной резистентной АГ обоего пола в возрасте от 18 до 80 лет;
- Стабильная антигипертензивная терапия не менее 4 недель до включения;
- Подписанное информированное согласие.

Критерии включения для исследования телемониторинга: эссенциальная АГ у лиц обоего пола в возрасте ≥18 лет; способность к самостоятельному измерению АД; наличие телефона или смартфона; подписанное информированное согласие.

Общие критерии исключения

- Псевдорезистентность (за исключением апноэ во время сна);
- Декомпенсированный СД 2-го типа (HbA1c >10%);
- СД 1-го типа;
- рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2;
- Беременность и период лактации;
- Острые сердечно-сосудистые события (острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), хроническая сердечная недостаточность выше 2 ФК (NYHA), тяжелые сопутствующие заболевания менее 12 месяцев назад;
- Наличие острых заболеваний или обострения хронических заболеваний на момент скрининга/включения в исследование, способных повлиять на результаты обследования;
- Прием препаратов, влияющих на уровень АД (нестероидных противовоспалительных средств, симпатомиметиков, оральных контрацептивов и др.);
- Аллергические реакции на используемые диагностические и лечебные препараты;
- Гемодинамически значимый стеноз почечных артерий;
- Диаметр почечной артерии менее 3 мм;

- Любые другие клинически значимые заболевания, препятствующие участию в исследовании (по оценке исследователя);
- Нарушение протокола исследования и/или отказ пациента от участия в исследовании.

Критерии РАГ – недостижение целевого АД <140/90 мм рт. ст. на фоне приема трёх антигипертензивных препаратов, включая диуретик, в оптимальных или максимально переносимых дозах у приверженного к лечению пациента, при подтверждении неконтролируемого АД вне медицинского учреждения (СМАД, ДМАД, дистанционный мониторинг АД) и исключении вторичных причин АГ.

2.4 Методы исследования

2.4.1 Клинические методы исследования

Со всеми пациентами, включенными в исследование, проводили следующие мероприятия.

1. Опрос для выявления жалоб, связанных с повышением АД и сердечно-сосудистой патологией.

2. Сбор анамнестических данных, включавших сведения о продолжительности АГ и СД2, уровне АД за последние несколько лет, схемах антигипертензивного и сопутствующего лечения, наличии традиционных факторов сердечно-сосудистого риска.

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

4. Определение антропометрических показателей – рост и вес, на основании которых рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле:

$$\text{ИМТ}=\text{вес (кг)}/\text{рост (м)}^2 \quad (1)$$

Значения ИМТ интерпретировали следующим образом: 25–29,9 – избыточная масса тела, 30–34,9 – ожирение 1 степени, 35–39,9 – ожирение 2 степени, более 40 – ожирение 3 степени.

Окружность талии (ОТ) измеряли сантиметровой лентой на половине расстояния от нижнего края последнего ребра до переднего верхнего гребня подвздошной кости в положении стоя. Критериями абдоминального ожирения считали ОТ ≥102 см у мужчин и ОТ ≥88 см у женщин.

5. Тестирование по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS. Шкала включает две подшкалы: HADS-A, отражающую выраженность тревоги, и HADS-D, характеризующую выраженность депрессивных проявлений. Каждая подшкала состоит из 7 вопросов, оцениваемых от 0 до 3 баллов. Суммарный результат по каждой подшкале интерпретировали следующим образом: 0–7 баллов – отсутствие клинически значимых проявлений тревоги или депрессии, 8–10 баллов – субклинически выраженные проявления, 11 баллов и более – клинически значимые симптомы тревоги или депрессии.

6. Оценка когнитивных функций с применением Монреальской шкалы когнитивной оценки – MoCA. Тест включал задания, направленные на оценку зрительно-конструктивных и исполнительных функций, называния, внимания, памяти, речи, абстрактного мышления, отсроченного воспроизведения и ориентации. Максимальная сумма баллов составляла 30. Результат 26 баллов и более расценивали как соответствующий нормальному когнитивному функционированию; снижение суммарного балла ниже 26 рассматривали как возможное наличие когнитивных нарушений. При интерпретации результатов учитывали уровень образования пациента в соответствии с инструкцией к тесту.

7. Приверженность антигипертензивной терапии ретроспективно оценивали с помощью скринингового теста Мориски–Грина в группе РДН (Morisky-Green Medication Adherence Scale, MMAS-4). Тест включает четыре вопроса, касающихся регулярности приема лекарственных препаратов и соблюдения врачебных рекомендаций. На каждый вопрос предусмотрены ответы «да» или «нет». При обработке результатов за каждый ответ, свидетельствующий о соблюдении терапии, начислялся 1 балл, максимальная сумма составляла 4 балла. Интерпретацию результатов проводили следующим образом: 4 балла –

высокая приверженность лечению; 3 балла – недостаточная приверженность лечению; 0–2 балла – низкая приверженность лечению.

2.4.2 Лабораторные методы исследования

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

Для лабораторных тестов образцы крови брали из локтевой вены утром натощак после 12-часового голодания стандартным способом. Перед забором образцов крови у пациентов исключались острые воспалительные состояния и прием противовоспалительных препаратов. Кровь забирали в пластиковую пробирку без стабилизатора. После центрифугирования (10 мин при 1000 оборотов/мин) отбирали 1 мл сыворотки. До момента определения лабораторных показателей образцы хранили при температуре -20º С.

Уровень креатинина крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab и выражали в мкмоль/л. СКФ рассчитывалась по формуле CKD-EPI (on-line на сайте http://mdrd.com/).

Уровень глюкозы крови определяли в плазме венозной крови ферментным (глюкозооксидазным) методом (наборы BIOCON, Germany). Концентрацию выражали в ммоль/л. Гликемия у больных СД2 определялась дважды: утром до еды и через 2 часа после завтрака (стол №9).

Количественное определение биохимических показателей осуществлялось методом иммуноферментного анализа согласно инструкциям производителей.

Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) определяли ионообменным способом (наборы BIOCON, Germany), его содержание HbA1c выражали в процентах от общего гемоглобина.

Уровень активного ренина определяли наборами для определения активного ренина в сыворотке и плазме IBL International (Германия); нормальными считались значения, не превышающие 31,2 пг/мл; уровень альдостерона – наборами DBC (Канада); нормальный диапазон 25-315 пг/мл.

Уровни лептина, резистина, адипонектина определяли наборами Mediagnost (Германия); диапазон нормальных значений для лептина зависит от индекса массы тела (ИМТ) и пола и при ИМТ <25 составляет 2,0–5,6 нг/мл для мужчин и 3,7-11,1 для женщин; для ИМТ от 25 до 29 у мужчин – <23 нг/мл, у женщин – менее 44,6 нг/мл, для ИМТ 35-40 у мужчин <86 нг/мл и <108 у женщин; медиана и межквартильный размах нормальных значений для резистина 6,93 нг/мл; средний уровень адипонектина 8,3 мг/мл.

Содержание матриксной металлопротеиназы 1 и 2-го типа (ММП-1, ММП-2) определяли наборами производства R&D Systems (США), содержание тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1-го типа (ТИМП-1) и матриксные металлопротеиназы 9-го типа (ММП-9) определяли наборами eBioscience (США); диапазон нормальных значений для ТИМП-1 составляет 11-743 нг/мл, для ММП-9 – 2-139,4 нг/мл, для ММП-2 – 139-365 нг/мл.

BNP фрагмент EIA и уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) определяли наборами Biomerica (Германия). Медиана BNP у здоровых лиц составляет 0,392 нмоль/л; нормальный уровень СРБ – 0,068–8,2 мг/л.

Количественное определение N-концевого промозгового натрийуретического пептида выполняли с использованием коммерческой тест-системы «NT-proBNP» (Biomedica, Австрия). Результаты измерения выражали в пг/мл.

Асимметричного диметиларгинина (АДМА) определяли наборами Immunodiagnostik AG (Германия), нормальные значения – 0,26–0,64 мкмоль/л.

Уровень цистатина С определяли наборами Bio Vendor (Чехия), референсные значения у женщин 650–850 нг/мл, у мужчин 740–1000 нг/мл.

Содержание провоспалительных цитокинов крови (концентрацию фактор некроза опухоли альфа (ФНОα), интерлейкинов 1-бета, 6, 10 (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью

специализированных тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск). Измерение оптических плотностей, построение калибровочных графиков, оценку и учет результатов количественного содержания всех определяемых показателей проводили с помощью микропланшетного ридера Infinite F50 и программного обеспечения Magellan Tracker (Австрия).

В суточной моче, собираемой пациентами в течение 24 часов, определяли суточную экскрецию белка, ионов калия и натрия количественным методом на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab.

Методом иммуноферментного анализа выполняли количественное определение содержания свободного метанефрина и норметанефрина в плазме крови с использованием набора MetCombi Plasma ELISA (IBL International GMBH, Германия). Результаты измерения выражали в пг/мл.

Метанефрины и норметанефрины в суточной моче определяли методом иммуноферментного анализа, предназначенного для количественного определения химически модифицированного эпинефрина и норэпинефрина в моче (ИФА, набор IBL International). За норму принималось значение содержания метанефринов 25–312 мг/сут, норметанефринов – 30-440 мг/сут.

Суточную экскрецию альбумина определяли иммунотурбидиметрическим методом с использованием полуавтоматического биохимического анализатора FP-900 и стандартных наборов фирм RANDOX (Англия) и ORGenTec Diagnostika. Измерение оптических плотностей, построение калибровочных графиков, оценку и учет результатов количественного содержания всех определяемых показателей проводили с помощью микропланшетного ридера Infinite F50 и программного обеспечения Magellan Tracker (Австрия).

Определение β-АРМ проводили с использованием наборов БЕТА – АРМ АГАТ фирмы «Агат-Мед» (Российская Федерация, г. Балашиха) согласно инструкции производителя на базе лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ (руководитель – д-р мед. наук, профессор Сергей Александрович Афанасьев). Значения β-АРМ выражали в условных единицах (усл. ед.).

Содержание липокалина (NGAL) определяли в сыворотке крови с помощью тест-системы Human Lipocalin 2 ELISA (BioVendor Laboratory Medicine, Inc., Чехия). Результаты измерения выражали в нг/мл.

Определение уровня С-концевого телопептида коллагена I типа (CTX-1) выполняли с использованием коммерческой тест-системы «Serum CrossLaps® (CTX-I) ELISA» (IDS, Великобритания).

Концентрацию С-концевого пропептида проколлагена I типа (CICP) определяли с помощью коммерческой тест-системы «MicroVue™ CICP EIA» (Quidel, США).

Концентрацию ангиотензина II определяли методом конкурентного иммуноферментного анализа с использованием коммерческой тест-системы (RayBiotech Inc., США).

Концентрацию альбумина в разовой порции мочи определяли иммунотурбидиметрическим методом с использованием набора реагентов (АО «Вектор-Бест», Россия). Концентрацию креатинина в разовой порции мочи определяли кинетическим методом Яффе с использованием набора реагентов «Креатинин-Яффе-Ново» (АО «Вектор-Бест», Россия). Альбумин-креатининовое соотношение рассчитывали, как отношение концентрации альбумина к концентрации креатинина в разовой порции мочи.

2.4.3 Инструментальные методы исследования

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

2.4.3.1 Аускультативно-осциллометрическое измерение АД и ЧСС

Измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) состояло из оценки данных офисного измерения и амбулаторного мониторирования АД.

Общие правила измерения офисного измерения АД: АД измеряли согласно современным рекомендациям (в положении больного сидя после 5 мин отдыха, с расположением руки на столе, на уровне сердца; манжету накладывали на плечо,

нижний край манжеты был на 2 см выше локтевого сгиба). До измерения АД за 1 ч исключались прием кофе и крепкого чая, за 30 минут – курение; прием вазоактивных препаратов отменялся. Выбор размера манжеты определялся размером руки (с охватом раздуваемой частью не менее 80% плеча): перед началом измерения проводили проверку и калибровку прибора. АД измеряли на каждой руке. При документированной разнице показателей между правой и левой руками в дальнейшем для измерения выбиралась рука с бóльшим уровнем АД, на которой АД измеряли трижды. За контрольное значение считали среднее из двух последних измерений.

Суточное мониторирование АД: Суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли системами автоматического измерения ABPM-04 (Meditech, Венгрия) и BPLab (ООО «Петр Телегин», Россия), основанными на осциллометрическом методе. Исследование проводили на плечевой артерии одной руки в течение 24 ч с интервалами в 15 мин днем и 30 мин в ночное время. Временной период сна и бодрствования устанавливали с учетом индивидуального режима пациента. Каждое измерение АД сопровождалось измерением ЧСС. Во время проведения СМАД пациенты принимали все антигипертензивные препараты в обычном режиме, вели привычный образ жизни без какого-либо ограничения физической активности. В исследование включались протоколы СМАД с процентом успешных измерений >80.

Учитывали следующие показатели:

– среднесуточное систолическое и диастолическое АД (САД-24 и ДАД-24), рассчитанные как средние значения всех САД и ДАД, зафиксированных прибором за сутки; среднедневное САД и ДАД – среднее значение всех САД и ДАД за период бодрствования; средненочное САД и ДАД – среднее АД за период сна; среднесуточное, среднедневное и средненочное пульсовое АД (ПАД) как разница между средними значениями САД и ДАД за исследуемый период времени;

– среднесуточное, среднедневное и средненочное ЧСС, рассчитанное как среднее значение всех измерений ЧСС за сутки, день и ночь;

– вариабельность АД – физиологические колебания АД в течение суток, рассчитывали, как стандартное отклонение от среднего значения АД отдельно для САД и ДАД за сутки, а также в дневное и ночное время;

– вариабельность САД, ДАД, ПАД и пульса за соответствующий период.

Высокой вариабельностью для САД в дневное и ночное время считали значения более 15 мм рт. ст., для ДАД в дневной период– более 14 мм рт. ст. и в ночной период – более 12 мм рт. ст.

Суточный индекс (СИ) рассчитывали по формуле:

$$СИ=100\ \% \times ((АДд-АДн)/АДд), \quad (2)$$

где АДд – среднее АД в период бодрствования, АДн – среднее АД в период сна.

На основании значений СИ больных делили на «дипперов» (СИ >10–20%), «нон-дипперов» (СИ >0–10%), «обратных дипперов» (или «найт-пикеров, так называемая «ночная гипертензия») (СИ ≤0%) и экстремальных «дипперов (СИ >20%).

Критерием эффекта «белого халата» считали различие между офисным и среднесуточным САД/ДАД> 20/10 мм рт. ст.

Индекс времени (ИВ, нагрузка давлением) – процент времени, в течение которого АД превышает диапазон критических значений (днем – 140/90 мм рт. ст., ночью – 120/80 мм рт. ст.) за соответствующий временной период (сутки, день, ночь).

Домашнее измерение артериального давления. Проводилось в 2 группах телемониторинга: в группе мобильного приложения («МП») показатели АД передавались в личный кабинет врача через цифровую платформу (n=17), в группе роботизированного обзвона («РО») в ходе автоматизированного телефонного взаимодействия с ботом дважды в неделю, после чего данные переносились в личный кабинет врача (n=32). Распределение по группам осуществляли в зависимости от наличия у пациента смартфона с возможностью установки мобильного приложения. При недостижении исходного целевого уровня АД проводилась коррекция антигипертензивной терапии, включавшая

титрацию доз препаратов, изменение режима их приема, модификацию схемы терапии (в том числе переход на фиксированные комбинации), а также замену антигипертензивных препаратов.

Пациенты обеих групп измеряли АД в домашних условиях согласно действующим клиническим рекомендациям – дважды в сутки (утром и вечером) в стандартных условиях. Первая консультация врача-кардиолога носила очный характер, во время которой пациент подписывал информированное согласие, собирались клинические и лабораторные данные, измерялось клиническое и среднесуточное АД, пациенты проходили нейрокогнитивное тестирование. В дальнейшем контакт с пациентом проводили в ходе телефонного интервью.

В группе «МП» использовали автоматический тонометр A&D UA-911BT-C (Япония) с функцией передачи данных по Bluetooth. Результаты измерений автоматически синхронизировались с «МП», обеспечивающим хранение и передачу данных лечащему врачу. Автоматизированный телефонный контакт с пациентом в группе «РО» осуществлялся дважды в неделю. В ходе взаимодействия фиксировались значения АД и ЧСС. Врач имел дистанционный доступ к показателям АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в режиме реального времени в Личном кабинете (Программа для ЭВМ «Маркетплейс ДокДок» (номер регистрации (свидетельства) № 2018662414 в реестре Роспатента). Врачам было рекомендовано еженедельное посещение личных страниц пациентов для оценки показателей. Консультации с врачом, коррекцию антигипертензивной терапии в обеих группах проводили при выявлении критического повышения уровня АД (для систолического (САД) >160 мм рт. ст.), врач осуществлял телефонный контакт с пациентом, напоминая о необходимости соблюдения медикаментозной терапии и информируя о возможности обращения за экстренной медицинской помощью.

Для анализа телемониторинга использовали валидные домашние измерения АД, переданные через мобильное приложение или роботизированный обзвон. ВЦД САД при телемониторинге рассчитывали, как долю валидных измерений

САД, находившихся в целевом диапазоне, от общего числа валидных измерений за период наблюдения.

Пациенты были инструктированы передавать данные АД не реже двух раз в неделю. Приверженность к телемониторингу оценивали по регулярности передачи данных АД в период наблюдения.

Время в целевом диапазоне АД (ВЦД АД): ВЦД АД – показатель стабильности контроля АД, отражающий долю времени наблюдения, в течение которого уровень АД сохраняется в пределах целевых значений. Для оценки времени нахождения систолического артериального давления в целевом диапазоне (ВЦД САД) использовали данные клинических (офисных) измерений артериального давления. У каждого пациента анализировали не менее трёх последовательных измерений САД, начиная с исходного визита и до окончания периода наблюдения (не менее 3 лет). Целевой диапазон САД определяли по формуле как значение <140 мм рт. ст. ВЦД рассчитывали, как долю (в процентах) времени наблюдения, в течение которого значения САД находились в указанном диапазоне:

$$\text{ВЦД САД (\%)} = (\sum t_{\text{САД}} <140 / \sum t_{\text{наблюдения}}) \times 100, \quad (3)$$

где:

- $\sum t_{\text{САД} <140}$ – суммарная продолжительность периодов наблюдения, в течение которых клиническое систолическое АД находилось в целевом диапазоне (<140 мм рт. ст.);
- $\sum t_{\text{наблюдения}}$ – общая продолжительность периода наблюдения.

В случае отсутствия данных САД на отдельные визиты (например, на 12-м месяце наблюдения) применяли метод переноса последнего наблюдения вперёд, при котором значение САД, полученное на предыдущем визите (например, на 6-м месяце), экстраполировали на последующий интервал. Период наблюдения для расчёта ВЦД ограничивался последним доступным визитом или моментом наступления событий (смерть, инфаркт миокарда, инсульт), либо выполнением повторной РДН.

2.4.3.2 Эхокардиографическое исследование

Эхокардиографическое исследование проводилось на базе отделения функциональной и ультразвуковой диагностики НИИ кардиологии (руководитель – д-р мед. наук, профессор А. А. Соколов) с использованием аппаратов экспертного класса в М, В и допплер-режимах. Эхо-КГ выполняли всем пациентам исходно и на последующих этапах наблюдений. По стандартизированному протоколу измеряли и рассчитывали параметры стенок ЛЖ, размеры полостей и показатели внутрисердечной гемодинамики: конечный диастолический (КДО) и систолический (КСО) объемы ЛЖ, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. КДО и КСО измеряли в В-режиме из верхушечного доступа в двух- и четырехкамерных позициях (метод Симпсона).

ФВ рассчитывали, как отношение ударного объема (УО) к КДО, выраженное в процентах:

$$ФВ=УО / КДО \times 100, \% \quad (4)$$

Расчет массы миокарда (ММ) ЛЖ проводили по формуле B. L. Troy и соавт. (1972) в модификации R. B. Devereux и соавт. (1986):

$$ММ\ ЛЖ=0,8 \times [1,04 \times (МЖП+КДР+ЗС\ ЛЖ)3 – КДР3] +0,6 \quad (5)$$

где МЖП – толщина межжелудочковой перегородки в фазу диастолы, ЗС ЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ в фазу диастолы, КДР – конечный диастолический размер ЛЖ.

Оценивали структурно-функциональные изменения сердца по размеру ЛП (норма 30–45 мм), ММ и индексу массы миокарда (ИММ) левого желудочка, который рассчитывался по формуле:

$$ИММ=ММ / ППТ, \quad (6)$$

где ММ – масса миокарда левого желудочка; ППТ – площадь поверхности тела.

Площадь поверхности тела (ППТ) вычисляли по формуле:

$$ППТ=0,0072*вес(кг)^{0,425}*рост(см)^{0,725} \quad (7)$$

Показатели объема ЛП, КДО, КСО, УО, ММ ЛЖ индексировали к площади поверхности тела.

Среднее давление рассчитывали по формуле:

$$АДср=(САД-ДАД)/3+ДАД, \quad (8)$$

где САД – систолическое артериальное давление (мм рт. ст.), ДАД – диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.).

Для оценки центральной гемодинамики рассчитывали общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), удельное периферическое сопротивление сосудов (УПСС) и минутный объем крови (МОК).

ОПСС, дин×с/см$^{-5}$– это сопротивление артериол (резистивных сосудов) току крови (его величина определяется степенью проходимости прекапиллярного русла), которое рассчитывали по формуле:

$$ОПСС=АДср×1333×Т/МОК, \quad (9)$$

где АДср – среднединамическое давление, мм рт. ст.; 1333 – коэффициент для перевода АДср из мм рт. ст. в дины, Т – 60 сек; дин×с/см$^{-5}$.

УПСС рассчитывали по формуле:

$$УПСС=АДср/СИ, \quad (10)$$

где АДср – среднединамическое давление, мм рт. ст., СИ – сердечный индекс.

Гипертрофию ЛЖ диагностировали при наличии двух или трех ее признаков: ТМЖП ЛЖ и/или ТЗС ЛЖ в конце диастолы – 11 мм и более и индекс ММ ЛЖ ≥95 г/м² у женщин и ≥115 г/м² у мужчин.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по кардиоваскулярной визуализации от 2017 г. расчет ИММ ЛЖ с индексацией на ППТ у лиц с ожирением или избыточной массой тела может приводить к недооценке ГЛЖ, и индексирование по росту, возведенному в степень 2,7 или 1,7, у данной категории больных имеет преимущества как в отношении определения частоты гипертрофии ЛЖ, так и для сердечно-сосудистого прогноза. В связи с этим для диагностики ГЛЖ дополнительно рассчитывали ИММ ЛЖ, индексированный на рост в степени 2,7.

Критериями ГЛЖ по этой методике считали ИММ >47 г/м^{2,7} у женщин и >51 г/м^{2,7} у мужчин.

Типы ремоделирования ЛЖ определяли после расчета относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ:

$$\text{ОТС ЛЖ} = (\text{МЖП} + \text{ЗС ЛЖ}) / \text{КДР ЛЖ}, \quad (11)$$

где МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ЗС ЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, КДР – конечный диастолический размер ЛЖ.

Были выделены 4 традиционные геометрические модели: нормальная геометрия (нет ГЛЖ, ОТС ≤0,42); концентрическое ремоделирование (нет ГЛЖ, ОТС >0,42); 3) концентрическая гипертрофия (есть ГЛЖ, ОТС >0,42) и эксцентрическая гипертрофия (есть ГЛЖ, ОТС ≤0,42).

2.4.3.3 Ультразвуковое исследование сонных артерий

Ультразвуковое исследование сонных артерий выполняли на базе отделения функциональной и ультразвуковой диагностики НИИ кардиологии на аппарате ультразвуковой системы экспертного класса Philips IE33 согласно стандартным протоколам с оценкой наличия атеросклеротического поражения, степени стенозирования и количества поражённых артерий. В динамике оценивали наличие каротидного атеросклероза, изменение степени стенозирования сонных артерий и изменение количества поражённых артерий. Атеросклеротическую бляшку определяли как фокальное утолщение комплекса интима–медиа, выступающее в просвет сосуда не менее чем на 0,5 мм или на 50 % относительно окружающей толщины комплекса интима–медиа, либо как локальное утолщение >1,5 мм.

Использовали принцип NASCET:

$$\text{стеноз (\%)} = [1 - \text{Dмин} / \text{Dдист}] \times 100, \quad (12)$$

где Dдист – диаметр нормального дистального сегмента внутренней сонной артерии. В динамике оценивали наличие каротидного атеросклероза, изменение степени стенозирования сонных артерий.

2.4.3.4 Допплерография почечных артерий

Допплерографию ПА выполняли на базе отделения функциональной и ультразвуковой диагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ на аппарате ультразвуковой системы экспертного класса Philips IE33 согласно стандартным протоколам. Анализировали скорости кровотока – максимальную систолическую (V макс.) и конечно-диастолическую (V мин.) как для ствола ПА, так и для её сегментарных ветвей, далее рассчитывали индекс резистивности по формуле:

$$РИ = (Vмакс. – Vмин.) / Vмакс. \quad (13)$$

2.4.3.5 МРТ сердца

МР-исследование проводили в лаборатории магнитно-резонансной томографии НИИ кардиологии ТНИМЦ на высокопольном томографе Vantage Titan (Toshiba Medical), имеющем резистивный магнит с силой магнитного поля 1,5 Тесла (у пациентов с резистентной АГ) в положении пациента лежа на спине с использованием встроенных и наружных четырех- и восьмиканальных квадратурных катушек с распределенной фазой. Последовательно проводили исследование в Т1-, Т2-взвешенных режимах, а также кино-МРТ, контрастированная МРТ в Т1- взвешенном спин-эхо режиме (толщина срезов: 7-8 мм по длинной и короткой осям ЛЖ исследования в Т1-взвешенном режиме). Контрастирование осуществляли болюсным внутривенным введением омнискана (0,5 ммоль/мл, в дозе 2 мл/10 кг массы тела), после чего 8–15 минут проводили повторное МР- исследование.

Постпроцессинговая обработка изображений проводилась с помощью программного обеспечения e-Film workstation 3.4 (Merge Healthcare, 2010). Оценивали ММ ЛЖ и объем включения контрастного вещества (ОКВ) в миокард, выраженный в процентах к общему объёму ЛЖ.

2.4.3.6 МРТ почек и надпочечников

МР-исследование проводили в лаборатории магнитно-резонансной томографии НИИ кардиологии Томского НИМЦ на магнитно-резонансном томографе Titan Vantage фирмы Toshiba Medical с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла в положении пациента лежа на спине с использованием встроенных и наружных четырех- и восьмиканальных квадратурных катушек с распределенной фазой. Протокол сканирования включал срезы, полученные в T1 FS (TR = 153 мс, TE = 4 мс) и T2 (TR = 7500 мс, TE = 91 мс) взвешенных спин-эхо режимах, thk 5–6 мм и sp 0,6 мм, на матрице 256 x 256 элемента изображения.

Постпроцессинговая обработка изображений проводилась с помощью программного обеспечения e-Film workstation 3.4 (Merge Healthcare, 2010). Длина и ширина почек, толщина коркового и мозгового вещества почек измерялась в T1-ВИ FS в коронарной плоскости, толщина почек измерялась в аксиальной плоскости на уровне ворот почек. Далее по формуле объема эллипсоида вычислялся объем обеих почек (длина × ширина × толщина × 0,53 $см^3$), а также объем коркового и мозгового веществ почек в отдельности. Объем надпочечников рассчитывался на аксиальных срезах в последовательности T1-ВИ FS следующим образом: площадь надпочечника на каждом срезе, где он визуализировался, умножалась на толщину среза (thk+sp), далее полученные значения суммировались.

2.4.3.7 Селективная коронарография

Исследование проводилось на ангиографическом комплексе Cardio-scop-V и компьютерной системе Digitron-3NAC, Siemens (Германия) сотрудниками отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ кардиологии Томского НИМЦ (руководитель – канд. мед. наук А. Е. Баев) по стандартной методике M. Judkins (1967 г.). Количество поражённых артерий определяли как число коронарных артерий, в которых визуализировалась как минимум одна атеросклеротическая бляшка.

2.5 Методика проведения ренальной денервации

Симпатическую ренальную денервацию у группы 5-летнего наблюдения проводили с использованием трех видов катетеров: (1) эндокардиальный MarinR 5F с концевым электродом 4 мм с генератором ATAKR-II (n = 7); 6–8 радиочастотных аппликаций билатерально в режиме контроля температуры концевого электрода (50–60 °C) (номер исследования на сайте ClinicalTrials.gov – NCT01499810); (2) аблационные электроды Symplicity Flex4F с генератором Symplicity TM G2 (Medtronic) (n = 49); среднее количество аблаций составило 13 ± 1,8 на одного пациента (номер исследования на сайте ClinicalTrials.gov – NCT02667912); (3) катетерами Vessix Reduce (n = 12) (Boston Scientific Corporation).

В группе с оценкой ВЦД вмешательство было выполнено четырьмя видами катетеров: (1) MarinR 5F с концевым электродом 4 мм с генератором ATAKR-II (n = 10); (2) аблационные электроды Symplicity Flex4F с генератором Symplicity TM G2 (Medtronic) (n = 40); (3) катетерами Vessix Reduce (n =15); (4) катетерами Symplicity Spyral (Medtronic, n = 24). Сопоставимость размеров активных электродов и однотипность физического воздействия (сходные параметры частоты и мощности подаваемого напряжения) позволили нам рассчитывать на корректность обобщения результатов для этих устройств.

Перед РДН проводили абдоминальную аортографию и селективную почечную ангиографию стандартным методом через феморальный доступ с целью оценки анатомической возможности проведения вмешательства. При денервации стандартной системой для электрофизиологических вмешательств (рег. номер на сайте ClinicalTrials.gov – NCT01499810) выполняли радиочастотные аблации стволов почечных артерий с обеих сторон (4–8 точек) в направлении от дистальной части к аорте: на верхней, нижней, передней и задней стенках. Для каждой процедуры аблации определяли исходные значения и динамику импеданса, мощности тока и температуры электрода. При локальном приросте температуры $\Delta T < 5$ ($T < 42$ °C) воздействие квалифицировали как неэффективное,

и предпринимали попытки коррекции положения электрода по отношению к стенке сосуда (максимально параллельно) с повторным проведением воздействия.

Симпатическая денервация почек током низкой плотности проводилась с использованием стандартной системы для электрофизиологических вмешательств – катетер MarinR 5F с генератором ATAKR-II. Температуру устанавливали вручную с целевой температурой 60 ºС, максимальной мощностью 8 Вт, временем воздействия 2 мин. При низких показателях импеданса, отражающих выраженное шунтирование тока через кровь, проводили пропорциональную коррекцию параметра максимальной мощности радиочастотной энергии в диапазоне от 8 до 12 Вт.

В рамках двойного слепого рандомизированного исследования (рег. номер на сайте ClinicalTrials.gov – NCT02667912) подготовку и премедикацию, а также феморальный доступ и катетеризацию почечной артерии проводили стандартно. В группе дистального вмешательства катетер далее последовательно вводили в сегментарные ветви, и в каждой ветви выполняли 2–4 отдельных точечных воздействия в зависимости от ее диаметра. Четыре воздействия выполняли, если диаметр ветви был 4 мм и более, два воздействия – если диаметр был менее 4 мм. Количество точек воздействия в сегментарных ветвях основывалось на результатах предварительного ангиографического изучения размеров аблационных повреждений. Аблационное повреждение представляет собой локальную коагуляцию артериальной стенки с инвагинацией в просвет артерии, оно визуализируется на интраоперационных ангиограммах как дефект наполнения приблизительно 3–4 мм в основании. Следовательно, в сосудах диаметром менее 4 мм (окружность 9,4 мм) два поражения на противоположных стенках покрывают приблизительно более 65 % окружности, тогда как сама инвагинация существенно уменьшает просвет такой ветви, ограничивая, тем самым, кровоток и его охлаждающий эффект. Это дополнительно увеличивает размер и круговое покрытие повреждений. Также для гарантии достаточной полноты повреждения нервов в тех случаях, когда в одной или более ветвях было выполнено только 2 аблации, дополнительно выполняли не менее двух

воздействий в дистальном отделе общего ствола почечной артерии. Таким образом, в группе дистального лечения проводили в среднем от шести до восьми воздействий с каждой стороны. Традиционную ренальную денервацию проводили в соответствии с инструкцией производителя, начиная с дистального конца общего ствола почечной артерии, после каждого воздействия аблационный катетер смещали проксимально приблизительно на 5 мм и поворачивали по оси (с помощью кольцевого манипулятора на ручке катетера) примерно на 45 градусов. Для обеспечения одинакового количества воздействий между группами в группе традиционной ренальной денервации также обычно выполняли от шести до восьми воздействий.

В дополнительных артериях воздействия проводили только в случае диаметра сосуда более 3 мм. Каждое воздействие было выполнено в автоматическом режиме контроля температуры с порогом температуры электрода 70°C, максимальной мощностью 8 Вт и продолжительностью 2 мин. Рандомизацию пациентов 1:1 осуществляли в катетеризационной лаборатории по принципу простой, нестратифицированной, рандомизационной последовательности, полученной с помощью компьютерной генерации случайных чисел. Пациентам и исследователям не сообщали об итогах рандомизации в течение всего периода наблюдения.

2.6 Медицинские приборы, оборудование и фармакологические препараты, использованные в исследовании

Для проведения исследования использовались:

– ртутный манометр для офисного контроля АД компании Riester (Германия);

– системы автоматического измерения артериального давления SpaceLabs 90207 (SpaceLabs Inc., США), ABPM–04 (Meditech, Венгрия), CardioTens 0364 (Meditech Kft, Венгрия), A&D UA-911BT-C (Япония);

– аппараты для ультразвукового исследования сердца и сосудов экспертного класса HDI 5000 SonoCT, En Visor C HD (Philips-ATL), Vivid 7 (General Electric);

– анализаторы биохимические: иммуноферментный фотометрический Sunrise (Tecan, США), (R&D Systems kits, Англия);

– гамма-камера Omega-500;

– ангиографические комплексы Coroskop Plus и Cardoskop U (Siemens);

– аблационные электроды 80 см и 110 см 5F MarinR (Medtronic, США);

– ренальный аблационный электрод Symplicity Flex с концевым электродом диаметром 4F (1,33 мм) и длиной 1,5 мм;

– ренальный аблационный электрод Vessix Reduce (Boston Scientific Corporation);

– ренальный аблационный электрод Symplicity Spyral (Medtronic);

– РЧ-генератор ATAKR II (Medtronic, США);

– РЧ-генератор «Электропульс» (Россия);

– автоматизированный генератор РЧ-напряжения со встроенными алгоритмами управления подачей энергии в режиме контроля температуры TM G2 (Medtronic, США);

– интродьюсеры Ansel Flexor 6F 55 см (RDC, MP) (Cook Medical, США);

– препараты: «Омнипак–350», нитроглицерин.

2.7 Анализируемые показатели

Основными анализируемыми показателями эффективности являлись:

Снижение САД-24 ≥ 5 мм рт. ст., динамика клинического АД и показателей СМАД, частота достижения целевого уровня АД, улучшение суточного профиля, доля респондеров и показатель времени в целевом диапазоне САД.

Дополнительными анализируемыми показателями являлись:

- Кардиальные: изменение ММ ЛЖ, стенки левого желудочка, ФВ ЛЖ (ЭхоКГ);
- Почечные: снижение рСКФ <30% от исходных значений, <3 мл/мин/1,73м^2 в год;

- Сосудистые: оценка прогрессирования каротидного и коронарного атеросклероза, изменения уровня пульсового АД;
- Спектр лабораторных биомаркеров: изменение уровня маркеров воспаления (ФНО-α, вчСРБ, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10), нейроэндокринного дисбаланса и симпатической активности (метанефрины и норметанефрины крови и мочи, BNP/NT-proBNP, ренин, альдостерон, ангиотензин II, β-АРМ), коллагенообразования (ММП-1/Pro-MMP-1, ММП-2, ММП-9, ТИМП-1, СТХ-1, CICP), адипокинового профиля (лептин, адипонектин, резистин), эндотелиальной дисфункции (ADMA), почечного повреждения (цистатин С, NGAL, альбуминурия, суточная протеинурия), а также показателей водно-электролитного обмена (натрий и калий сыворотки крови, суточная экскреция натрия и калия с мочой).
- Динамика когнитивного статуса и психоэмоционального статуса по шкалам MoCA и HADS.

Анализируемыми показателями безопасности являлись частота сердечно-сосудистых (смерть, инфаркты миокарда, инсульты, потребность в реваскуляризации, новые случаи ФП) и несосудистых неблагоприятных событий (новые случаи СД 2 типа), неблагоприятные почечные исходы (острое повреждение почек (по KDIGO 2012), впервые выявленное повреждение почек, то есть стойкая альбуминурия/протеинурия и/или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 $м^2$, развитие терминальной стадии заболевания почек с предполагаемой СКФ <15 мл/мин/1,73 $м^2$ с потребностью в гемодиализе, смерть от почечной недостаточности) и состояние почечных артерий по данным инструментальных методов обследования.

В исследовании ТМ АД анализировали аналогичные показатели АД и лабораторные биомаркеры, а также показатели когнитивного и психоэмоционального статуса по скрининговым шкалам MoCA и HADS (тревоги и депрессии).

2.8 Алгоритм диагностики дисрегуляции альдостерона

Для оценки альдостеронового статуса использовали концентрации альдостерона и ренина плазмы крови, а также рассчитывали альдостерон-ренинoвое соотношение (АРС). Повышенным считали АРС >30 пмоль/мЕд в соответствии с общепринятыми критериями скрининга первичного альдостеронизма [48]. Поскольку уровень ренина существенно зависит от проводимой антигипертензивной терапии и может приводить к недооценке нарушений альдостеронового обмена, дополнительно использовали расчётные индексы SUSPUP и SUSPPUP, предложенные Willenberg и соавт. (2009) для выявления минералокортикоидного избытка на основании показателей электролитного обмена.

Индекс SUSPUP рассчитывали по формуле:

SUSPUP 1 = (Na сыворотки / Na мочи) / (K сыворотки / K мочи) (14)

SUSPUP 2 = (Na сыворотки / K сыворотки) / (Na мочи / K мочи) (15)

Индекс SUSPPUP – по формуле:

SUSPPUP 1 = (Na сыворотки / Na мочи) / ((K сыворотки) ² / K мочи) (16)

SUSPPUP 2 = (Na сыворотки / (K сыворотки) ²) / (Na мочи / K мочи) (17)

Патологическими считали значения именно формулы SUSPUP >22,6 и SUSPPUP >5,3. Наличие лабораторных признаков дисрегуляции альдостерона (ДРА) устанавливали при выявлении повышенного уровня альдостерона, повышенного АРС и/или патологических значений индексов SUSPUP либо SUSPPUP. С учётом ретроспективного дизайна исследования алгоритм выявления ДРА (таблица 1) был специально сформирован и адаптирован для анализа данных регистра пациентов с РАГ. В соответствии с этим алгоритмом пациенты были распределены на следующие категории: больные с повышенным уровнем альдостерона, в том числе при сочетании с повышенным АРС; больные с нормальным уровнем альдостерона, но повышенным АРС; больные с изолированным повышением индексов SUSPUP/SUSPPUP при нормальных

значениях альдостерона и АРС; больные без данных об АРС, но с патологическими значениями индексов SUSPUP/SUSPPUP.

В дальнейшем, в связи с малочисленностью отдельных категорий, все пациенты с лабораторными признаками гиперальдостеронизма/ДРА были объединены в единую группу ДРА+. Остальные пациенты составили группу без лабораторных признаков ДРА (ДРА−).

Таблица 1 – Алгоритм выявления ДРА и гиперальдостеронизма (ГА)

Лабораторные показатели			**Интерпретация результатов**	**Суммарная интерпретация**
Альдостерон	**АРС**	**SUSPPUP2>5.3 SUSPUP2>22,6**		
≥315 пг/мл	**>30**	-	ДРА подтверждена	Положительный тест
≥315 пг/мл	<30	да	ГА подтверждён	
≥315 пг/мл	<30	нет	ГА вероятен	
<315 пг/мл	**>30**	да	ДРА подтверждена	Положительный тест
<315 пг/мл	**>30**	нет	ДРА подтверждена	
<315 пг/мл	<30	да	ДРА вероятна	
<315 пг/мл	<30	нет	ДРА маловероятна	Отрицательный тест
Примечание: АРС – альдостерон-ренинновое соотношение; ГА – гиперальдостеронизм; ДРА – дисрегуляция альдостерона				

2.9 Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета программ STATISTICA ver. 10.0, IBM SPSS Statistics v27, StatTech v. 4.14.0 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели представляли в виде средней величины и стандартного отклонения (M ± SD) при нормальном распределении или медианы и квартильного размаха (Me [Q1-Q3]) при распределении, отличном от нормального. Для оценки величины эффекта вмешательства дополнительно использовали средние изменения показателей с 95% доверительными интервалами M (95% ДИ). Качественные показатели представляли в виде абсолютных значений и долей n (%).

Проверку распределения количественных признаков на соответствие нормальному закону выполняли с использованием критериев Колмогорова–

Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. Однородность дисперсий оценивали с помощью теста Левена.

При сравнении двух независимых групп в случае нормального распределения использовали t-критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, – непараметрические критерии Манна–Уитни или Колмогорова–Смирнова. При сравнении двух зависимых групп применяли парный t-критерий Стьюдента или непараметрический критерий Вилкоксона. Для оценки значимости межгрупповых различий при сравнении трёх и более групп использовали критерий Краскела–Уоллиса; для попарных сравнений применяли критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони.

При анализе качественных данных использовали таблицы сопряжённости с применением критерия χ^2 Пирсона. При ожидаемой частоте менее 5 в одной или нескольких ячейках применяли точный критерий Фишера. Для зависимых качественных переменных использовали критерий Мак-Немара или критерий Кохрена.

Для поиска возможных взаимосвязей между количественными признаками выполняли корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Пирсона при нормальном распределении или коэффициента ранговой корреляции Спирмена при распределении, отличном от нормального. Для выявления предикторов анализируемых эффектов применяли регрессионный анализ. Диагностическую и прогностическую ценность количественных показателей оценивали с использованием ROC-анализа с последующим определением площади под ROC-кривой (AUC), чувствительности, специфичности и порогового значения показателя. Оптимальные пороговые значения определяли по результатам ROC-анализа с учетом соотношения чувствительности и специфичности.

Критический уровень статистической значимости для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

Анализ долгосрочной эффективности РДН у пациентов, завершивших 5-летнее наблюдение и имевших доступные данные контрольного обследования,

выполняли по протоколу. Анализ эффективности телемониторинга АД выполняли по принципу intention-to-treat. Анализ лабораторных и инструментальных показателей проводили с учётом доступности данных по соответствующим переменным. Дополнительный анализ для реконструкции данных пациентов, не завершивших исследование, не проводили.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИСЛЕДОВАНИЯ

3.1 Долгосрочная эффективность ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией: результаты 5 лет наблюдения

3.1.1 Влияние ренальной денервации на показатели АД

Анализ проведён по результатам обследования 68 больных РАГ с доступными данными наблюдения через 5 лет после вмешательства. Блок-схема движения пациентов отражена на рисунке 2.

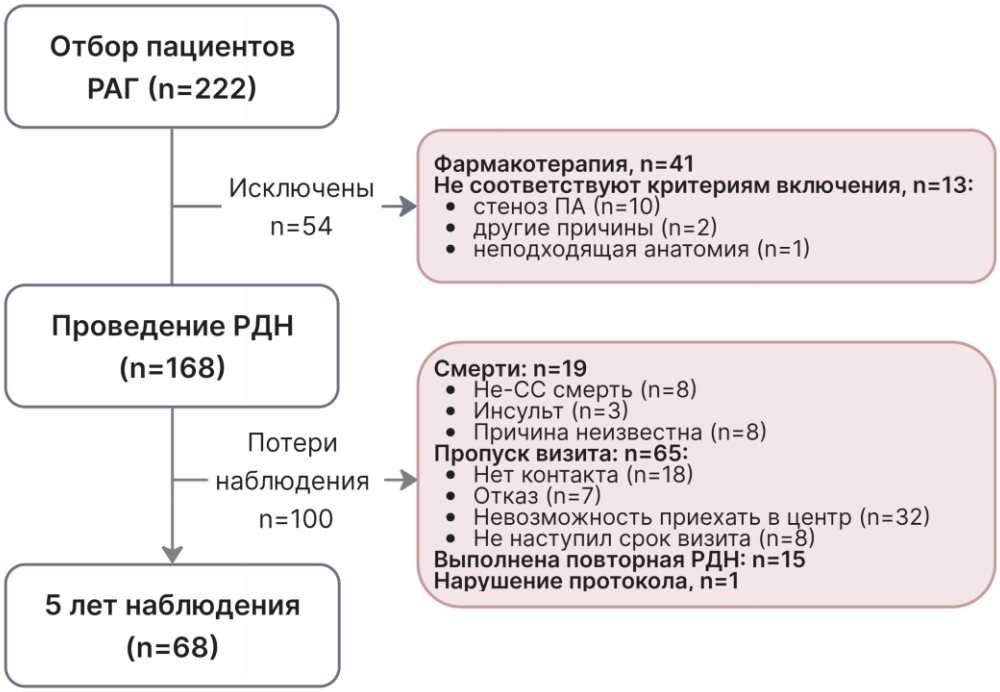


Рисунок 2 – Схема движения пациентов через 5 лет после ренальной денервации

Исходно в исследование были включены 168 пациентов, которым выполнена ренальная денервация.

В ходе последующего наблюдения в течение 5 лет зарегистрировано 19 летальных исходов, из них – 3 вследствие ишемического инсульта, восемь – по причинам, не связанным с сердечно-сосудистой патологией, а у 8 больных данные о причине смерти отсутствовали. Пропуск контрольного 5-летнего визита имел место у 65 пациентов: в 18 случаях произошла утрата контакта. От дальнейшего

участия отказались 7 пациентов (преимущественно на фоне сопутствующей патологии опорно-двигательного аппарата), не наступил срок визита у 8 пациентов и 32 больных заявили о невозможности посещения исследовательского центра в установленный срок.

Для оценки влияния пандемии COVID-19 на частоту пропусков визитов был проведён анализ по годам, отражённый на рисунке 3. Из представленных данных следует, что пандемия COVID-19 не оказала значительного влияния на пропуск визитов. Пик пропущенных визитов зарегистрирован в 2016 г. (n = 15), что объясняется отсутствием запланированных приглашений на контрольные визиты.



Рисунок 3 – Распределение пациентов по годам, пропустивших 5-летний визит

У 15 пациентов до наступления 5-летнего срока наблюдения выполнена повторная процедура РДН. В итоговый анализ 5-летнего наблюдения (по-протоколу) включены 68 пациентов, в том числе 6 случаев после повторной денервации, клиническая характеристика которых исходно и через 5 лет наблюдения отражена в таблице 2. Из данной таблицы следует, что средний возраст пациентов на момент включения в исследование приближался к 60 годам. Половой состав был относительно сбалансирован, большинство пациентов имели общее и абдоминальное ожирение. Сахарным диабетом 2-го типа страдал каждый третий больной, предиабет был выявлен у каждого 4-го пациента. Таким образом, нарушения углеводного обмена были документированы у большей части больных (62 %). ИБС была диагностирована у каждого третьего больного, периферический атеросклероз – у каждого второго пациента. Обращает внимание высокая частота

ГЛЖ (91 %) и дислипидемии (96 %), тогда как частота фибрилляции предсердий и почечной дисфункции (с рСКФ <60 мл/мин/1,73м^2) была относительно невысокой (12 и 15 %, соответственно).

Несмотря на приём в среднем 4 антигипертензивных препаратов, среднее клиническое АД соответствовало 169/94 мм рт. ст. Большинство пациентов принимали блокаторы РААС, бета-блокаторы (ББ), антагонисты кальция (АК) и диуретики, тогда как АМКР использовали лишь 39 % больных.

Дистальная методика РДН выполнялась у большей части пациентов, при этом в большинстве случаев использовались ренальные электроды.

В течение 5 лет наблюдения 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, отмечено снижение рСКФ в среднем на 6,4 мл/мин/1,73м^2, соответствующее старению на 5 лет, а также тенденции 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 жёсткости артерий, существенно уменьшилась. Документировано незначимое увеличение числа больных СД2 за счёт его развития среди лиц с НТГ. Других изменений клинического портрета пациентов не выявлено. Среднее количество принимаемых антигипертензивных препаратов за период наблюдения не изменилось, тогда как частота применения статинов увеличилась на 32 %. Терапия статинами назначалась в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, поэтому увеличение частоты их применения могло отражать особенности реальной клинической практики, в том числе в связи с прогрессированием атеросклеротических осложнений, представленным в разделе 3.1.8.

Данные о частоте ХСН представлены на основании клинического диагноза, поскольку уровень BNP был определён только у 51 больного. При этом повышение BNP отмечалось у 31 из 51 пациента (60,8 %).

Таблица 2 – 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	55 (80,9)	52 (77,8)	0,75
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
Нарушение толерантности к углеводам	18 (26,5)	11 (11,8)	0,12
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 ПАД (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
Базальная гликемия, ммоль/л	6,5 [5,9–7,2]	6,1 [5,7–7,6]	0,91
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/1,73 м^2	76,6±15,2	70,2±20,0	**0,04**
Целевой уровень липопротеинов низкой плотности	14 (20)	21 (31)	**0,04**
Антигипертензивная и сопутствующая терапия			
Количество антигипертензивных препаратов	4,3±1,2	4,3±1,3	0,56
иАПФ/БРА	68 (100)	68 (100)	-
Бета-блокаторы	47 (69,1)	39 (57,4)	0,13

Продолжение таблицы 2

Антагонист кальция	49 (72,1)	46 (67,6)	0,69
Диуретики	68 (100)	68 (100)	-
Спиронолактон	30 (44,1)	32 (39,7)	0,57
Моксонидин	15 (22,1)	11 (16,2)	0,33
Приём статинов	43 (63,2)	57 (83,8)	**0,01**
Инсулинотерапия	4 (5,8)	6 (8,8)	0,27
Характеристики ренальной денервации			
Частота дистальной методики	42 (61,7)	-	-
MarinR	7 (10,3)	-	-
Symplicity Flex	34 (50,0)	-	-
Symplicity Spyral	15 (22,1)	-	-
Vessix	12 (17,6)	-	-
Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; ПАД – пульсовое артериальное давление; ЛЖ – левый желудочек; ХБП – хроническая болезнь почек; HbA1c – гликированный гемоглобин; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; здесь и далее – жирным шрифтом выделены статистически значимые отличия.			

Через 5 лет после выполнения РДН в среднем по группе было зарегистрировано достижение первичной конечной точки исследования, заключавшейся в значимом снижении уровня САД-24: САД-24 снизилось с 158,3 ± 15,6 до 148,6 ± 16,8 мм рт. ст. ($p < 0,001$), тогда как ДАД-24 уменьшилось с 88,8 ± 13,4 до 83,0 ± 12,9 мм рт. ст. ($p = 0,01$). Наряду с этим наблюдалось значимое снижение показателей клинического, среднесуточного, пульсового, дневного и ночного АД (рисунок 4, таблица 3), а также уменьшение вариабельности клинического АД и АД-24. Статистически значимого изменения клинической и среднесуточной ЧСС не выявлено ($p = 0,23$ и $p = 0,27$ соответственно).

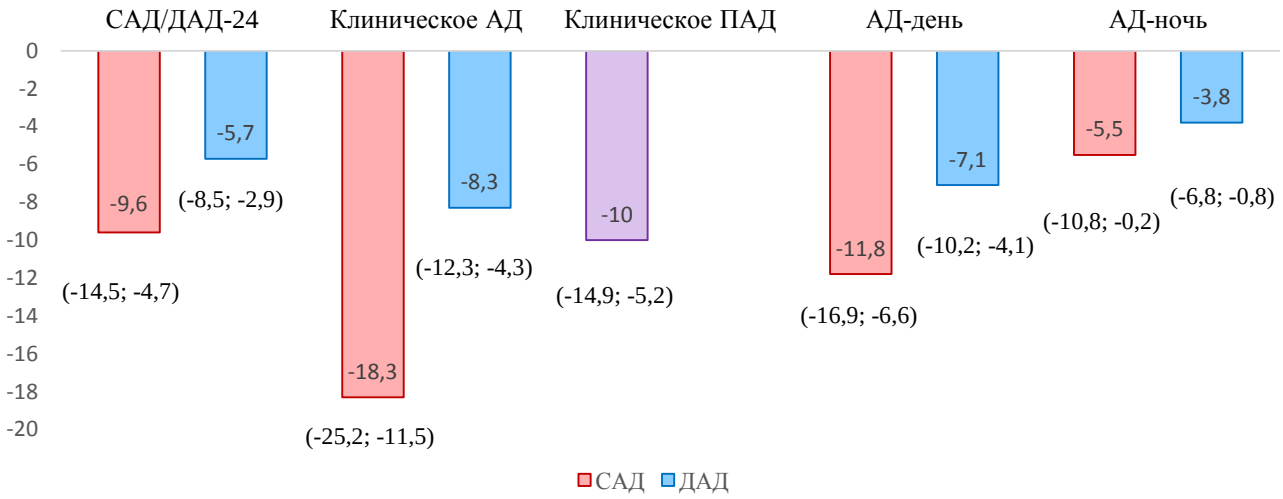


Рисунок 4 – Динамика показателей клинического АД и СМАД, M (95% ДИ)

Таблица 3 – Показатели АД со статистически значимыми изменениями через 5 лет после ренальной денервации (n=68), M±SD, Me [Q1-Q3]

Показатель	Исходные значения	Через 5 лет	p
Показатели клинического АД			
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**
Клиническое пульсовое АД	70,0 [60,5- 85,6]	62,5 [53,9- 74,2]	**<0,01**
Показатели суточного мониторирования артериального давления			
Среднее АД-24	113,5±13,4	107,8±13,4	**0,02**
Вариабельность САД-24	16,3 [14,0- 21,5]	15,0 [13,0- 18,0]	**0,02**
Вариабельность ДАД-24	12,0 [10,0- 15,0]	11,0 [9,0; 13,0]	**0,03**
Индекс времени САД-24	91,0 [78,0-98,0]	81,5 [55,0-91,5]	**<0,01**
САД-день	159,0 [150,8-169,0]	147,0 [138,0-158,0]	**<0,001**
ДАД-день	92,5±14,4	85,2±13,4	**<0,01**
Индекс времени САД-день	88,5 [74,8-98,0]	70,5 [39,2-88,2]	**<0,001**
Индекс времени ДАД-день	62,0 [20,8-83,2]	27,0 [7,0-79,0]	**0,02**
САД-ночь	151,5 [136,8-160,4]	142,0 [133,0-157,0]	**0,04**
ДАД-ночь	81,3±13,1	77,6±12,9	**0,05**
Вариабельность САД-ночь	15,0 [12,0-17,1]	13,0 [11,0-16,0]	**0,03**
Частота повышенной вариабельности САД-24	45 (66,2)	35 (51,5)	**0,05**
Примечание: АД – артериальное давление; АД-24 – среднесуточное артериальное давление; САД-24 – среднесуточное систолическое артериальное давление; ДАД-24 – среднесуточное диастолическое артериальное давление; САД-день – среднее дневное систолическое артериальное давление; ДАД-день – среднее дневное диастолическое артериальное давление; САД-ночь – среднее ночное систолическое артериальное давление; ДАД-ночь – среднее ночное диастолическое артериальное давление.			

Целевого уровня клинического САД (<140 мм рт. ст.) удалось достичь у 24 (35,3%) пациентов. Следует отметить значимое уменьшение доли лиц с систолическим АД ≥160 мм рт ст. (рисунок 5).

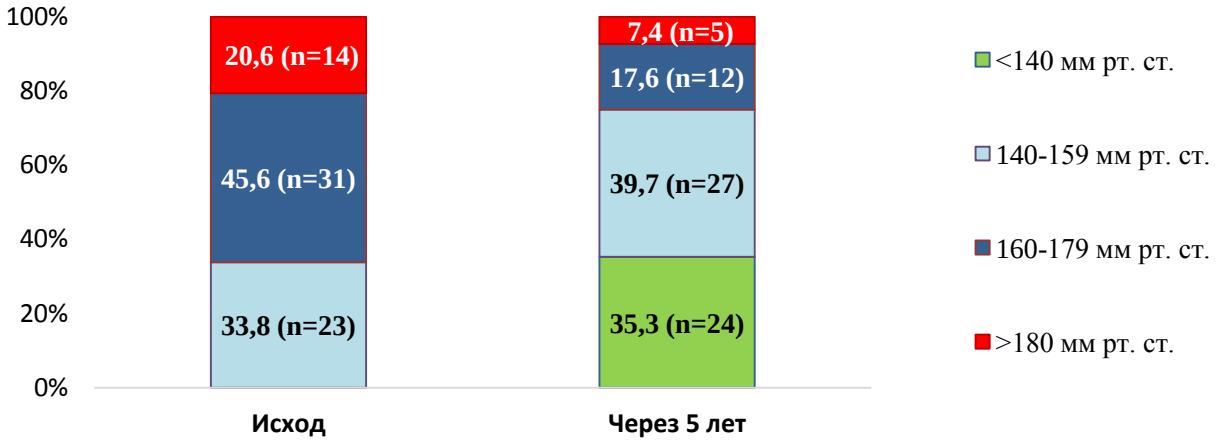


Рисунок 5 – Распределение пациентов по уровням клинического САД, %

Таким образом, проведённое исследование подтверждает устойчивый антигипертензивный эффект ренальной денервации, выражающийся в статистически значимом снижении среднесуточного систолического АД в течение 5 лет наблюдения и повышении частоты достижения целевых уровней АД.

3.1.2 Ретроспективный анализ респондеров и нереспондеров

«Ответ» на вмешательство в виде снижения САД-24 ≥5 мм рт. ст. отмечен у 38 (55,9 %), на основании чего были сформированы две группы: «респондеры» и «нереспондеры». Клиническая характеристика этих групп приведена в таблице 4.

Исходно группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам, включая возраст, половой состав, частоту ожирения, длительность АГ, частоту изолированной систолической АГ, а также спектр антигипертензивной и сопутствующей терапии. Важно отметить, что частота терапии статинами тоже была сопоставимой. Нарушения углеводного обмена в виде СД2 и НТУ были широко распространены в обеих группах и встречались у половины «респондеров» и у двух третей «нереспондеров», при сопоставимых показателях гликемии, HbA1c и липидной панели. Профиль сердечно-сосудистых заболеваний (частота ИБС, ФП,

цереброваскулярных событий, периферического атеросклероза), частота поражения органов-мишеней (ХБП, ГЛЖ и повышение пульсового АД) между группами также не различались. Межгрупповых различий ИММ ЛЖ (с индексацией по росту и площади поверхности тела) выявлено не было. Используемые методики ренальной денервации также были сопоставимы. Частота повышенной вариабельности АД, как косвенного признака симпатической гиперактивации, в обеих группах не различалась.

Таблица 4 – Клиническая характеристика больных в группах респондеров и нереспондеров, n (%), M±SD, Me [Q1-Q3]

Показатель	**Респондер (n=38)**	**Нереспондер (n=30)**	**p**
Возраст, лет	55,9±8,0	55,3±10,9	0,79
Мужской пол	18 (47,4)	13 (43,3)	0,74
Ожирение	29 (76,3)	26 (86,7)	0,36
Ожирение 1 степени	14 (36,8)	13 (43,3)	0,77
Ожирение 2 степени	10 (26,3)	10 (33,3)	0,72
Ожирение 3 степени	5 (13,2)	3 (10,0)	0,98
Абдоминальное ожирение	28 (73,7)	26 (86,7)	0,13
Сахарный диабет 2 типа	14 (36,8)	12 (40,0)	0,26
Нарушение толерантности к глюкозе	5 (13,2)	8 (26,7)	0,26
Ишемическая болезнь сердца	14 (36,8)	11 (36,7)	0,99
Постинфарктный кардиосклероз	1 (2,6)	4 (13,3)	0,16
Периферический атеросклероз (стенозы >50%)	1 (2,6)	0 (0,0)	0,70
Периферический атеросклероз (стенозы 20-50%)	18 (47,4)	14 (46,7)	0,64
Фибрилляция предсердий	5 (13,2)	5 (16,7)	0,74
Гипертрофия левого желудочка	33 (86,8)	29 (96,7)	0,22
ОНМК в анамнезе	5 (13,2)	5 (16,7)	0,74
ХБП С3 стадии	7 (18,4)	3 (10,0)	0,53
Дислипидемия	35 (92,1)	29 (96,7)	0,67
Индекс массы тела, кг/м^2	34,1±5,3	34,5±4,6	0,78
Базальная гликемия, ммоль/л	6,4 [5,9-8,0]	6,5 [6,0-6,9]	0,99
HbA1c, %	6,2±1,6	6,8±1,3	0,38
Общий холестерин, ммоль/л	5,3±1,2	5,1±1,2	0,52
рСКФ, мл/мин/1,73 м^2	78,5±17,9	78,3±17	0,95
Изолированная систолическая АГ	9 (23,7)	11 (36,7)	0,29
Известная продолжительность АГ	20 [15,0-32,8]	19 [13,0-28,0]	0,37
Больные с ПАД (клин.) >60 мм рт. ст.	31 (81,6)	23 (76,7)	0,85

Продолжение таблицы 4

Больные с повышенной вариабельностью САД-24	30 (78,9)	18 (60)	0,15
Больные с повышенной вариабельностью ДАД-24	25 (65,8)	14 (46,7)	0,18
Антигипертензивная и сопутствующая терапия			
Количество АГП	4,4±1,2	4,1±1,2	0,39
Ингибиторы АПФ/ Блокаторы рецепторов ангиотензина II	38 (100)	30 (100)	-
Бета-блокатор	32 (84,2)	23 (76,7)	0,54
Антагонисты кальция	34 (89,5)	23 (76,6)	0,19
Диуретики	38 (100)	30 (100)	-
Спиронолактон	16 (42,1)	14 (46,7)	0,90
Моксонидин	7 (18,4)	8 (26,7)	0,60
Приём статинов	25 (65,8)	18 (60)	0,62
Инсулинотерапия	3 (7,9)	1 (3,3)	0,81
Характеристики ренальной денервации			
Частота дистальной методики	23 (60,5)	19 (63,3)	0,66
Электроды MarinR	2 (5,3)	5 (16,7)	0,17
Электроды Symplicity Flex	20 (52,6)	14 (46,7)	0,22
Электроды Symplicity Spyral	11 (28,9)	4 (13,3)	0,1
Электроды Vessix	5 (13,2)	7 (23,3)	0,49
Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек; ИМТ – индекс массы тела; HbA1c – гликированный гемоглобин; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; АГ – артериальная гипертензия; ПАД – пульсовое артериальное давление; САД-24 – среднесуточное систолическое артериальное давление; ДАД-24 – среднесуточное диастолическое артериальное давление; АГП – антигипертензивные препараты; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.			

Сравнение исходных показателей клинического и среднесуточного АД, представленное в таблице 5, показало, что группа респондеров существенно отличалась от нереспондеров более высокими значениями клинического и среднесуточного САД (за счёт дневного и ночного периодов), а также его среднесуточной вариабельности (за счёт дневного периода). Аналогичные различия касались и пульсового АД (за сутки, в дневной и ночной периоды) и его вариабельности (среднесуточной и среднедневной), которые у респондеров были значимо выше, чем в группе нереспондеров.

Таблица 5 – Статистически значимые различия исходных значений АД в группах респондеров и нереспондеров, n (%), M±SD, Me [Q1-Q3]

Показатель	**Респондер (n=38)**	**Нереспондер (n=30)**	**p**
Клиническое САД, мм рт. ст.	174,0±21,6	163,3±13,3	**0,01**
САД-24, мм рт. ст.	165,2±14,3	149,6±12,8	**<0,001**
ПАД-24, мм рт. ст.	72,0 [65,0-80,0]	60,0 [54,0-70,8]	**0,004**
Вариабельность САД-24, мм рт. ст.	18,8±5,2	16,0±4,0	**0,01**
Вариабельность ПАД-24, мм рт. ст.	13,5±3,3	10,8±3,0	**<0,001**
ИВ САД-24, %	95,0 [88,5-99,0]	87,3 [68,8-92,8]	**0,003**
САД-день, мм рт. ст.	165,5 [159,0-177,8]	152,0 [144,2-158,8]	**<0,001**
ПАД-день, мм рт. ст.	72,0 [66,0-79,0]	61,0 [54,0-69,5]	**0,003**
Вариабельность САД-день, мм рт. ст.	18,1±5,6	15,2±3,8	**0,01**
Вариабельность ПАД-день	14,0 [11,0-17,0]	11,0 [9,0-13,8]	**0,003**
ИВ САД-день, %	94,5 [84,2-99,0]	83,5 [61,5-93,0]	**0,002**
САД-ночь, мм рт. ст.	158,5 [147,8-166,5]	140,0 [132,0-151,0]	**<0,001**
ПАД-ночь мм рт. ст.	71,0 [65,0-80,0]	59,0 [53,2-74,0]	**0,007**
ИВ САД-ночь, %	100,0 [97,0-100,0]	93,5 [70,2-100,0]	**0,006**
Примечание: АД – артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ПАД – пульсовое артериальное давление; САД-24 – среднесуточное систолическое артериальное давление; ПАД-24 – среднесуточное пульсовое артериальное давление; САД-день – среднее дневное систолическое артериальное давление; ПАД-день – среднее дневное пульсовое артериальное давление; САД-ночь – среднее ночное систолическое артериальное давление; ПАД-ночь – среднее ночное пульсовое артериальное давление; ИВ – индекс времени; вариаб. – вариабельность.			

Сравнительный анализ динамики показателей АД через 5 лет в группах респондеров и нереспондеров представлен в таблице 6. В соответствии с принципом разделения на группы, у респондеров закономерно наблюдалось значимое снижение клинического АД (систолического, диастолического и пульсового), а также среднесуточных, среднедневных и средненочных значений этих показателей, нагрузки повышенным АД и его вариабельности. В группе нереспондеров, напротив, отмечалось значимое повышение среднесуточных показателей АД, включая САД, ДАД и ПАД, дневных и ночных значений САД и

ПАД, а также вариабельности ПАД (за сутки, в дневной и ночной периоды). При этом значимых изменений клинического АД у нереспондеров отмечено не было.

Таблица 6 – Показатели статистически значимых изменений параметров АД через 5 лет после РДН в группах респондеров и нереспондеров с межгрупповыми различиями М (95% ДИ)

Показатель	**Респондеры (n=38)**	**Нереспондеры (n=30)**	**p**
Δ Клин. САД, мм рт. ст.	**-28,0 (-37,0; -19,0)**	-6,1 (-15,4; 3,1)	**0,05**
Δ Клин. ДАД, мм рт. ст.	**-14,8 (-19,6; -9,9)**	-0,1 (-5,9; 5,6)	**0,01**
Δ Клин. ПАД, мм рт. ст.	**-13,2 (-19,9; -6,6)**	-6,0 (-13,1; 1,1)	0,13
Δ САД-24, мм рт. ст.	**-23,0 (-27,6; -18,4)**	**8,2 (4,4; 12,1)**	**<0,001**
Δ ДАД-24, мм рт. ст.	**-12,5 (-15,2; -9,7)**	**3,3 (0,0; 6,5)**	**<0,001**
Δ ПАД-24, мм рт. ст.	**-10,7 (-13,7; -7,7)**	**6,0 (1,9; 10,0)**	**<0,001**
Δ ЧСС-24, уд/мин	-4,1 (-8,1; 0,0)	1,6 (-2,2; 5,4)	**0,04**
Δ Вар. САД-24, мм рт. ст.	**-3,7 (-5,8; -1,7)**	1,2 (-1,2; 3,6)	**0,01**
Δ Вар. ДАД-24, мм рт. ст.	**-2,5 (-3,7; -1,2)**	0,6 (-1,2; 2,3)	**0,01**
Δ Вар. ПАД-24, мм рт. ст.	**-1,5 (-2,7; -0,2)**	**2,2 (0,7; 3,8)**	**<0,001**
Δ ИВ САД-24, %	**-30,9 (-40,6; -21,2)**	4,2 (-3,6; 12,0)	**<0,001**
Δ ИВ ДАД-24, %	**-22,9 (-33,3; -12,4)**	4,9 (-6,7; 16,4)	**0,03**
Δ САД-день, мм рт. ст.	**-25,7 (-30,5; -20,8)**	**6,6 (2,3; 10,9)**	**<0,001**
Δ ДАД-день, мм рт. ст.	**-14,0 (-17,0; -11,0)**	2,0 (-1,8; 5,8)	**<0,001**
Δ ПАД-день, мм рт. ст.	**-11,6 (-15,0; -8,2)**	**5,5 (0,6; 10,5)**	**<0,001**
Δ Вар. САД-день, мм рт. ст.	**-3,2 (-5,2; -1,1)**	1,1 (-1,2; 3,4)	**0,01**
Δ Вар. ДАД-день, мм рт. ст.	**-1,9 (-3,4; -0,4)**	0,6 (-1,0; 2,3)	**0,02**
Δ Вар.ПАД-день, мм рт. ст.	**-2,3 (-3,6; -0,9)**	1,4 (-0,3; 3,0)	**0,05**
Δ ИВ САД-день, %	**-34,5 (-44,4; -24,6)**	-2,8 (-18,4; 12,8)	**0,05**
Δ ИВ ДАД-день, %	**-27,1 (-37,5; -16,7)**	0,8 (-11,1; 12,6)	**0,03**
Δ САД-ночь, мм рт. ст.	**-16,5 (-22,6; -10,3)**	**9,0 (3,1; 15,0)**	**<0,001**
Δ ДАД-ночь, мм рт. ст.	**-9,2 (-12,8; -5,6)**	3,3 (-0,5; 7,2)	**<0,001**
Δ ПАД-ночь, мм рт. ст.	**-8,4 (-11,9; -4,9)**	**7,0 (3,3; 10,8)**	**<0,001**
Δ ЧСС-ночь, уд/мин.	**-3,7 (-7,2; -0,2)**	2,1 (-2,0; 6,1)	**0,03**
Δ Вар. САД-ночь, мм рт. ст.	**-3,2 (-5,3; -1,1)**	1,1 (-1,1; 3,3)	**0,01**
Δ Вар. ДАД-ночь, мм рт. ст.	-0,9 (-2,2; 0,5)	1,2 (-0,3; 2,8)	**0,04**
Δ Вар. ПАД-ночь, мм рт. ст.	-0,2 (-2,0; 1,5)	5,5 (-1,9; 13,0)	**0,03**
Δ ИВ САД-ночь, %	**-15,5 (-23,9; -7,1)**	3,0 (-8,3; 14,4)	**0,05**
Δ ИВ ДАД-ночь, %	-8,2 (-19,4; 3,1)	**14,4 (0,2; 28,5)**	**0,01**

Примечание: p – для межгруппового сравнения; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПАД – пульсовое артериальное давление; САД-24 – среднесуточное систолическое артериальное давление; ДАД-24 – среднесуточное диастолическое артериальное давление; ПАД-24 – среднесуточное пульсовое артериальное давление; ЧСС-24 – среднесуточная частота сердечных сокращений; вар. – вариабельность; ИВ – индекс времени.

Группы отличались и по частоте достижения целевого уровня клинического АД, которая в группе респондеров была в 2,4 раза выше, чем у нереспондеров (18 (47,4 %) против 6 (20 %), p = 0,04). Тем не менее группы по-прежнему не различались по частоте повышения ПАД и вариабельности САД/ДАД-24. Важно отметить, что антигипертензивная терапия в группах оставалась сопоставимой. Частота приёма статинов возросла в обеих группах: у респондеров с 65,8 % (n = 25) до 89,5 % (n = 34), p = 0,003), у нереспондеров - с 60 % (n = 18) до 76,7 % (n = 23), p = 0,03. Однако значимого межгруппового различия по частоте приёма статинов через 5 лет, как и до вмешательства, не обнаружено (p = 0,19).

Таким образом, результаты данного фрагмента работы показали, что клинико-демографические характеристики респондеров и нереспондеров были сопоставимы. Единственными исходными отличиями между группами оказались показатели АД: у респондеров значения систолического и пульсового АД, их вариабельность были значимо выше, чем у нереспондеров. Через 5 лет после РДН в группе респондеров снижение АД и его вариабельности распространялось не только на значения систолического и диастолического АД, но и на уровень пульсового АД, что отражает уменьшение сосудистой жесткости. В противоположность этому у нереспондеров за тот же период было документировано значимое повышение среднесуточных, дневных и ночных значений систолического, диастолического и пульсового АД, а также вариабельности пульсового АД, при отсутствии значимой динамики клинического АД. Важно подчеркнуть, что антигипертензивная терапия в обеих группах была сопоставимой; следовательно, выявленные различия в динамике АД не объясняются разной интенсивностью лечения.

3.1.3 Изменение суточного профиля артериального давления через 5 лет после ренальной денервации

Анализ суточного профиля САД проведен у 65 пациентов, распределённых на 4 группы в зависимости от величины суточного индекса (СИ) САД: диппер (n

= 22), нон-диппер (n = 30), найт-пикер (обратные дипперы) (n = 11) и овер-диппер (n = 2). Межгрупповое различие исходных клинико-демографических данных было выявлено только по частоте ожирения, которое в группе овер-диппер отсутствовало, а в группе нон-диппер достигало 86,7 % (p = 0,03). По полу, возрасту, частоте сопутствующих заболеваний, уровню АД и количеству антигипертензивных препаратов группы были сопоставимы.

Изменения структуры циркадного профиля АД через 5 лет после выполнения РДН представлены на рисунке 6. Оказалось, для СИ САД наиболее характерным было сохранение профиля «нон-диппер». Более того, был обнаружен статистически значимый переход пациентов из категории «диппер» в категорию «найт-пикер», что привело к значимому уменьшению группы «дипперов» и увеличению группы «найт-пикеров». Причиной такого парадокса могло быть то, что снижение САД в дневной период преобладало над его снижением в ночное время. Так, в разделе 3.1 из рисунка 4 следует, что снижение дневного САД составило 11,8 мм рт. ст. (95 % ДИ -16,9; -6,6), что было почти в два раза больше, чем для ночного САД (-5,5 мм рт. ст. (95% ДИ -10,8; -0,2).

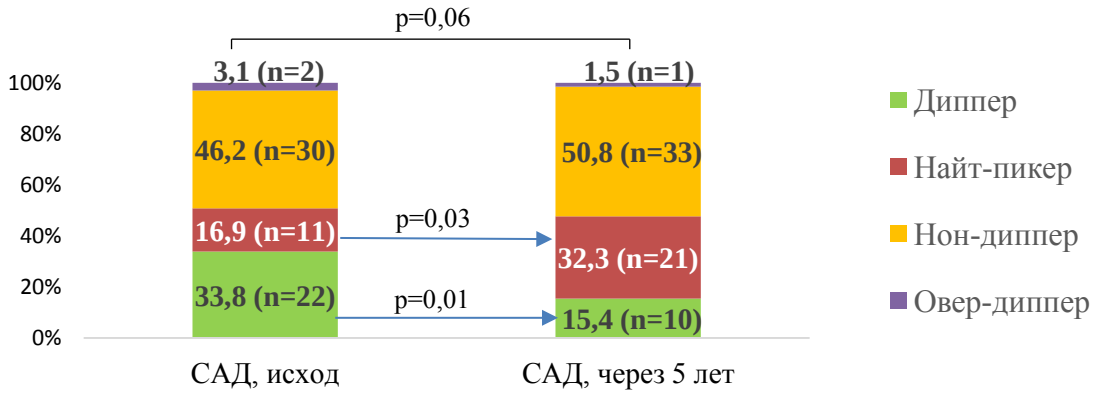


Рисунок 6 – Изменение суточного профиля САД/ДАД исходно и через 5 лет после ренальной денервации (n=65)

Использование критерия Мак-Немара позволило выявить статистически значимые перераспределения пациентов по бинарной модели (группа 1: «диппер/овер-диппер» и группа 2: «нон-диппер/найт-пикер») (p = 0,007). При этом переход из группы «диппер/овер-диппер» в группу «нон-диппер/найт-пикер»

наблюдался у 17 пациентов, тогда как обратный переход имел место лишь у 6 больных. Полученные данные, отражающие изменение структуры суточного профиля АД в исследуемой группе, представлены на рисунке 7.

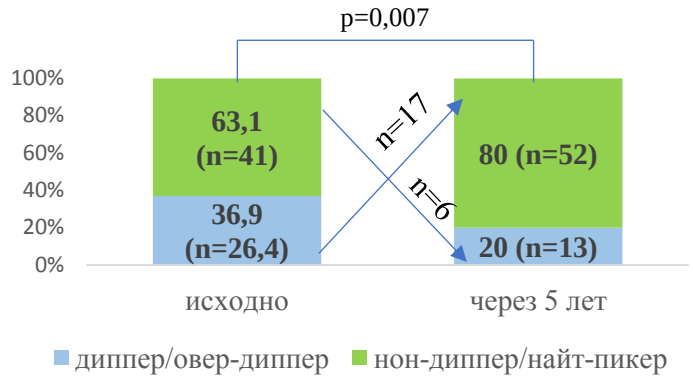


Рисунок 7 – Изменение суточного профиля систолического артериального давления в общей группе через 5 лет после ренальной денервации (%)

В дальнейшем в зависимости от изменения паттерна ночного снижения АД пациенты каждой группы были дихотомически распределены еще на 2 группы (рисунок 8), что в итоге привело к формированию 4 групп: 1) «диппер→диппер»; 2) «диппер→нон-диппер»; 3) «нон-диппер→диппер»; 4) «нон-диппер→нон-диппер».

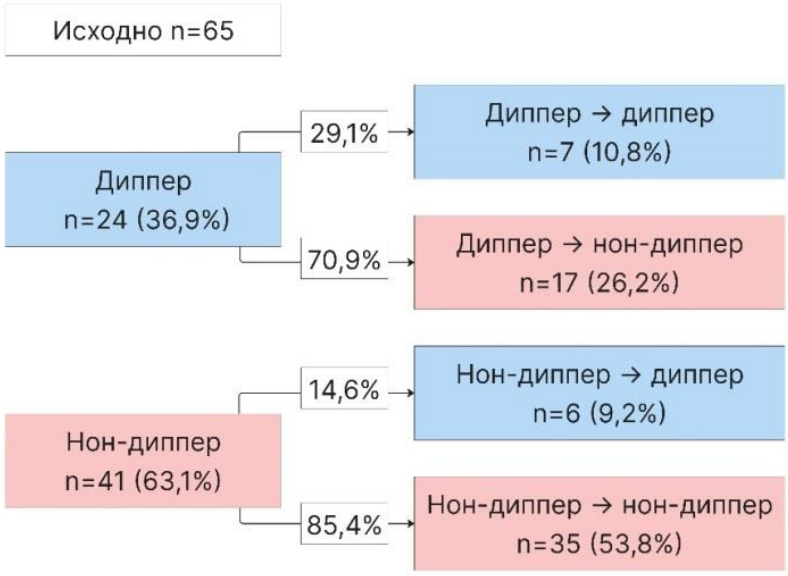


Рисунок 8 – Изменение суточного профиля систолического АД в общей группе через 5 лет после РДН

Как следует из рисунка 8 профиль «нон-диппер» продемонстрировал наибольшую устойчивость: у 85,4 % пациентов с исходным статусом «нон-диппер»

данный профиль сохранялся при последующем наблюдении. Напротив, среди пациентов с исходным профилем «диппер» только 29,1 % сохранили данный статус, тогда как большинство (70,9 %) изменили профиль на «нон-диппер».

Сравнение исходных данных этих четырёх групп показало, что они были сопоставимы по клиническим характеристикам. Тем не менее, группа «нон-диппер→диппер» отличалась от группы «диппер→нон-диппер» значимо более низким уровнем глюкозы (6,5 [6,2; 8,1] и 5,8 [5,5; 6,2] ммоль/л, соответственно, p = 0,04) при сопоставимой частоте СД2.

Для определения клинической значимости изменения суточного профиля АД была проведена оценка состояния гипертензивных поражений органов-мишеней. Согласно рисунку 9, каких-либо значимых изменений поражения органов-мишеней, связанных со сменой паттерна суточного профиля АД, не выявлено. При множественном сравнении межгрупповых различий также не обнаружено. Вместе с тем при попарном сравнении было установлено, что в группе с паттерном «нон-диппер → диппер» по сравнению с группой «диппер → нон-диппер» наблюдались выраженное снижение массы миокарда левого желудочка (p = 0,04) и минимальное в сравнении с другими группами повышение пульсового АД (p = 0,03).

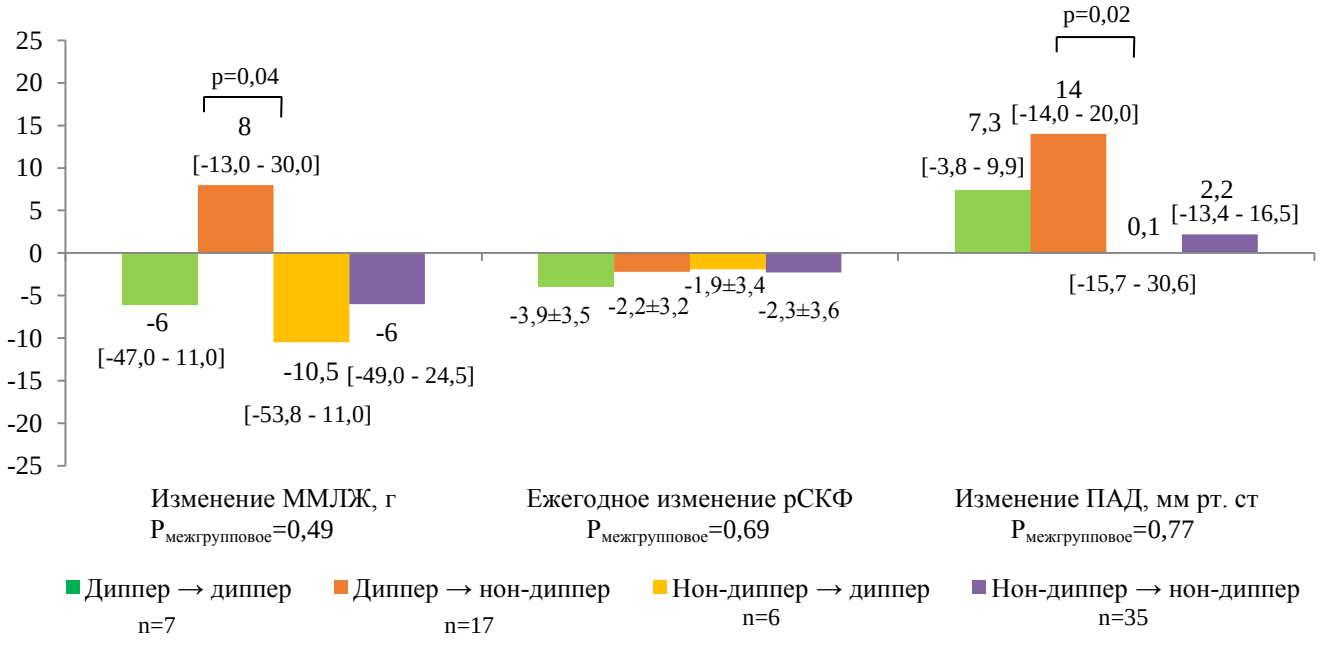


Рисунок 9 – Изменения переменных через 5 лет после ренальной денервации (M±SD, Me [Q1-Q3])

Существенных различий между группами по частоте ухудшения функции почек (расцениваемого как снижение рСКФ >3 мл/мин/1,73м^2), регресса ГЛЖ (снижение ≥10% от исходного) и снижение пульсового АД выявлено не было.

Дальнейший анализ с определением изменения величины СИ САД проводился в общей группе, а также подгруппах респондеров и нереспондеров. Как представлено в таблице 7, исходно степень ночного снижения САД статистически значимо не различалась как в общей выборке, так и между группами респондеров и нереспондеров. Поскольку у респондеров выраженность снижения дневного САД почти в 1,5 раза превышала таковую в ночное время, степень ночного снижения САД в этой группе значимо уменьшилась. Среди нереспондеров изменений показателя СИ САД не отмечалось (p = 0,46).

Таблица 7 – Изменения суточного индекса (СИ) систолического артериального давления через 5 лет после ренальной денервации, M±SD, M (95 %ДИ)

Показатель	**Общая группа (n=65)**	**Респондер (n=36)**	**Нереспондер (n=29)**	**p** **респондер/ нереспондер**
Исходные значения				
СИ САД-24	7,0±7,2	7,1±7,2	6,8±7,4	0,87
СИ ДАД-24	12,4±7,9	12,6±7,4	12,1±8,6	0,79
Динамика				
Δ СИ САД-24	**-3,8 (-6,4; -1,2)**	**-4,3 (-7,7; -0,9)**	-3,2 (-7,3; 1,0)	0,67
Δ СИ ДАД-24	**-3,3 (-6,5; -0,2)**	-4,0 (-8,3; 0,3)	-2,4 (-7,3; 2,4)	0,62
Примечание: СИ – систолический индекс, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД				

Дополнительный анализ исходных клинико-анамнестических и инструментальных показателей был проведён у 65 пациентов в зависимости от наличия ночной АГ, представляющей еще один неблагоприятный фенотип АГ. Исходно ночная АГ имела место у подавляющего большинства больных (n = 58 (89,2 %) и лишь у 7 (10,8 %) пациентов АД ночью было ниже 120/70 мм рт. ст. При сравнении групп с наличием и отсутствием ночной АГ статистически значимых различий по возрасту, уровню клинического САД, показателям СМАД и количеству принимаемых антигипертензивных препаратов выявлено не было. У пациентов с ночной АГ оказались неожиданно более высокие значения рСКФ по

сравнению с пациентами с ночной нормотензией (p = 0,02). Полученный результат в некоторой степени может отражать феномен компенсаторной гиперфильтрации на ранних стадиях поражения почек, а также быть связан с малым числом пациентов в группе с ночной нормотензией.

Через 5 лет частота ночной АГ значимо не изменилась. Её наличие было отмечено у 52 (80 %) пациентов. При этом у большинства пациентов с ночной нормотензией (у 5 из 7 пациентов (71,4 %)) в дальнейшем произошло формирование ночной АГ и у 11 пациентов с ночной АГ (16,9 %) отмечалась нормализация ночных уровней АД.

При анализе динамики показателей АД и СКФ через 5 лет наблюдения статистически значимых различий между пациентами с наличием и отсутствием ночной АГ выявлено не было (p = 0,16), что отражено на рисунке 10. При этом степень снижения клинического САД была значимой, независимо от наличия или отсутствия ночной АГ, тогда как динамика САД-24 была значимой лишь в группе с ночной АГ.

В соответствии с динамикой САД-24 снижение рСКФ у пациентов с ночной АГ также оказалось существенным. При этом рСКФ через 5 лет наблюдения в группах сравнения уже не имела значимых отличий: 83,1 ± 12,9 мл/мин/1,73м² в группе без ночной АГ и 69,3 ± 20,2 мл/мин/1,73 м² у пациентов с ночной АГ (p = 0,07).

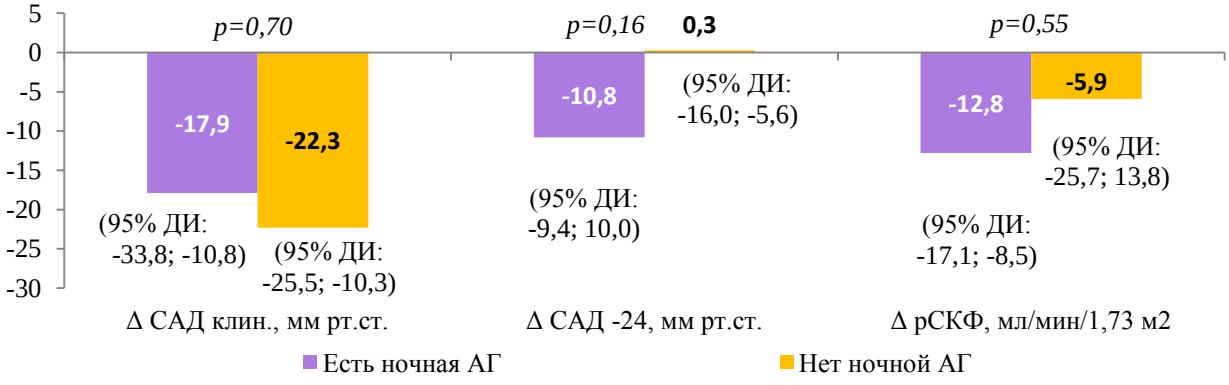


Рисунок 10 – Изменения АД и фильтрационной функции почек при наличии и отсутствии ночной АГ

Таким образом, результаты данного раздела работы позволили установить следующее:

1. После РДН у больных резистентной АГ отмечено парадоксальное ухудшение суточного профиля систолического АД, что обусловлено неравномерным снижением АД в виде двукратно большего снижения АД в дневное, чем в ночное время.

2. Смена паттернов ночного снижения АД у больных резистентной АГ не сопровождалась значимыми изменениями со стороны гипертензивных органов-мишеней. Вместе с тем, паттерн перехода из «нон-дипперов» в «дипперы» ассоциировался с более выраженным снижением массы миокарда левого желудочка и минимальным повышением пульсового АД, по сравнению с паттерном перехода «диппер» в «нон-диппер».

3. Ночная АГ у больных резистентной АГ характеризуется высокой частотой (до 90%) и стабильностью в течение 5 лет после РДН. При этом у пациентов с ночной АГ, по сравнению с теми, у кого она отсутствует, отмечается значимое снижение САД-24 и соответствующее этому выраженное снижение рСКФ. Такая динамика СКФ может объяснять нивелирование исходных различий по рСКФ в виде более высоких её значений у больных с ночной АГ в сравнении с больными с ночной нормотензией.

Исследование было ограничено небольшим объёмом группы больных РАГ без ночной АГ, что не позволило разделить группы на респондеров и нереспондеров. Предметом будущих исследований может стать сравнительная оценка органных осложнений и показателей биомаркерной панели, включающей комплекс метаболических, нейрогормональных и фибро-воспалительных показателей у больных с ночной АГ при наличии и отсутствии резистентной АГ.

3.1.4 Влияние ренальной денервации на изменения биохимического профиля

Анализ динамики биомаркеров проведен в общей выборке, а также в группах респондеров и нереспондеров. Согласно таблице 8, в среднем по когорте

отмечено значимое повышение уровня ИЛ-10 (в отсутствии межгрупповых различий между респондерами и нереспондерами), увеличение концентрации ИЛ-6 (за счёт группы нереспондеров) и снижение содержания вчСРБ (за счёт респондеров). Важно отметить, что у нереспондеров прирост ИЛ-6 был более выраженным, практически в 3 раза больше, чем у респондеров. Изменений ФНО-α не отмечено.

Таблица 8 – Динамика биомаркеров воспаления, М (95% ДИ)

Показатель	**Δ Общая группа**	**n**	**Δ Респондеры**	**n**	**Δ Нереспондеры**	**n**	**p 1-2**
вчСРБ, мг/л	**-1,5 (-2,7; -0,4)**	43	**-2,6 (-3,9; -1,3)**	25	-0,1 (-2,1; 2,0)	18	**0,03**
ИЛ-10, пг/мл	**1,8 (0,3; 3,2)**	38	1,4 (-0,2; 2,9)	21	2,3 (-0,6; 5,2)	17	0,25
ИЛ-6, пг/мл	**4,8 (1,9; 7,7)**	37	2,5 (-0,2; 5,1)	21	**7,8 (1,9; 13,6)**	16	**0,02**
Примечание: вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ИЛ-10 – интерлейкин-10; ИЛ-6 – интерлейкин-6; мг/л – миллиграмм на литр; пг/мл – пикограмм на миллилитр.							

Согласно таблице 9, наиболее выраженное снижение отмечалось для уровней ТИМП-1 и ММП-9, уменьшавшихся во всех группах. При этом в общей группе выявлено существенное возрастание ММП-2 без значимых изменений в группах респондеров и нереспондеров.

Таблица 9 – Динамика биомаркеров коллагено-образования, М (95% ДИ)

Показатель	**Общая группа**	**n**	**Респондеры**	**n**	**Нереспондеры**	**n**	**p_{1-2}**
Δ ТИМП-1, нг/мл	**-233,9 (-324,4; -143,4)**	39	**-244,9 (-381,8; -108,0)**	23	**-218,1 (-337,2; -98,9)**	16	0,76
Δ ММП-9, нг/мл	**-241,7 (-346,4; -137,0)**	42	**-293,0 (-459,1; -127,0)**	24	**-173,3 (-289,3; -57,4)**	18	0,41
Δ ММП-2, нг/мл	**45,4 (5,2; 85,5)**	42	20,6 (-19,0; 60,1)	24	78,4 (-2,0; 158,8)	18	0,19
Примечание: ТИМП-1 – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа; ММП-9 – матриксная металлопротеиназа 9-го типа; ММП-2 – матриксная металлопротеиназа 2-го типа; нг/мл – нанограмм на миллилитр.							

Значимого изменения концентрации лептина не обнаружено, однако в общей группе документировано возрастание уровня резистина (за счёт группы нереспондеров 1,1 (95% ДИ 0,3; 2,0)).

В общей группе отмечалось снижение уровня цистатина С на -714,3 (95 % ДИ: от -805,2; -623,5) нг/мл. У респондеров величина его снижения была статистически значимо больше по сравнению с нереспондерами и составила -803,9 (95 % ДИ: от -914,2; -693,5) против -613,6 (95 % ДИ: от -757,4; -469,8) соответственно (p = 0,03). Статически значимых изменений альбуминурии, суточной протеинурии и уровня NGAL отмечено не было.

В таблице 10 обращает на себя внимание снижение уровня NT-proBNP и норметанефринов крови (достигнутое за счёт группы респондеров), а также метанефринов крови (за счёт группы нереспондеров). Кроме того, у респондеров отмечено значимое возрастание β-АРМ. Отсутствие динамики у нереспондеров могло быть связано с небольшим числом наблюдений (n = 4). Содержание метанефринов и норметанефринов в моче не изменялось.

Таблица 10 – Динамика нейрогормональных маркеров, М (95% ДИ)

Показатель	**Общая группа**	**n**	**Респондеры**	**n**	**Нереспондеры**	**n**	**p 1-2**
Δ NT-proBNP, пг/мл	**-184,3 (-384,3; -15,6)**	37	**-127,3 (-300,6; -46,1)**	21	-259,3 (-691,8; 173,3)	16	0,57
Δ β-АРМ, усл.ед.	**21,6 (10,2; 33,0)**	18	**23,5 (8,9; 38,1)**	14	14,9 (-2,9; 32,6)	4	0,34
Δ Норметанеф-ринов крови, пг/мл	**-165,9 (-264,6; -67,2)**	26	**-206,4 (-364,8; -48,0)**	13	-125,4 (-263,4; 12,6)	13	0,41
Δ Метанефринов крови, пг/мл	**-28,8 (-56,5; -1,1)**	28	-6,0 (-30,0; 17,9)	15	**-55,0 (-108,7; -1,3)**	13	0,15
Примечание: NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; β-АРМ – β-адренорецепция мембран эритроцитов; пг/мл – пикограмм на миллилитр; усл. ед. – условные единицы.							

В группе респондеров выявлено значимое увеличение суточного натрий- и калийуреза, что привело к повышению калийуреза в общей группе (таблица 11).

При этом увеличение экскреции натрия с мочой у респондеров по сравнению с нереспондерами было более чем в 4 раза выше. Увеличение натрийуреза сопровождалось ростом объёма суточной мочи в общей группе (за счёт респондеров), что соответствует физиологической связи между экскрецией натрия и объёмом выделяемой жидкости. Несмотря на повышение экскреции электролитов с мочой, уровни натрия и калия в сыворотке крови оставались стабильными и не демонстрировали значимых межгрупповых различий. Во всех группах отмечалось увеличение гематокрита, что у респондеров могло быть обусловлено увеличением суточного диуреза. Вместе с тем значения гематокрита оставались в пределах референсных значений, через 5 лет уровень гематокрита составил 42,6 ± 5,9%. Изменений биохимического профиля крови, включая липидный спектр, ни в одной из групп не обнаружено.

Таблица 11 – Динамика показателей водно-электролитного баланса и вязкости крови, M (95% ДИ)

Показатель	**Δ Общая группа**	**n**	**Δ Респондеры**	**n**	**Δ Нереспондеры**	**n**	**p 1-2**
K^+ сыворотки, ммоль/л	2,7 (-2,5; 7,8)	53	4,2 (-4,2; 12,6)	33	0,1 (-0,1; 0,4)	20	0,96
Na^+ сыворотки, ммоль/л	-3,9 (-12,4; 4,6)	33	-5,7 (-18,0; 6,6)	23	0,2 (-3,6; 4,1)	10	0,81
Na^+ мочи, ммоль/сут	**31,61 (4,1; 59,1)**	49	**52,5 (17,2; 87,8)**	31	-4,34 (-46,9; 38,3)	18	0,04
K^+ мочи, ммоль/сут	**7,9 (1,9; 14,0)**	49	**12,8 (5,8; 19,8)**	31	-0,4 (-11,4; 10,5)	18	0,04
Объём суточной мочи, мл/сут	168,2 (-50,8; 387,2)	53	**325,8 (19,2; 632,4)**	33	40,2 (-302,7; 383,1)	20	0,06
Гематокрит, %	17,2 (10,3; 24,2)	35	20,2 (10,3; 30,1)	20	13,3 (2,6; 24,0)	15	0,33

Таким образом, через 5 лет после РДН выявлены особенности динамики биомаркеров, частично зависящие от ответа на вмешательство. У респондеров отмечены снижение провоспалительной активности, более выраженное, чем у нереспондеров, уменьшение уровня цистатина С, увеличение экскреции натрия и

суточного диуреза с ростом гематокрита, а также снижение содержания NT-proBNP и норметанефринов. У нереспондеров, напротив, провоспалительная активность возрастала, дополнительно к этому повышался уровень резистина, тогда как снижение ТИМП-1 и ММП-9 происходило во всех группах независимо от ответа на лечение.

3.1.5 Анализ взаимосвязей изменения САД-24 с динамикой клинико-лабораторных и инструментальных показателей

С целью выявления факторов, ассоциированных с выраженностью антигипертензивного эффекта через 5 лет после РДН, был проведен корреляционный анализ динамики САД-24 с изменением клинико-инструментальных и лабораторных показателями в общей группе.

Согласно таблице 12 и рисунку 11, снижение САД-24 коррелировало с увеличением экскреции калия и натрия с мочой. Кроме того, для САД-24 были выявлены прямые количественные взаимосвязи с уменьшением его вариабельности, снижением ПАД-24 и клинического АД. Эти соотношения в целом представляются вполне закономерными, поскольку соответствуют описанным ранее выраженным изменениям этих показателей у респондеров.

Таблица 12 – Корреляционные взаимосвязи динамики САД-24 с изменением клинико-лабораторных показателей

Показатель	**n**	**r**	**p**
Δ вчСРБ	42	0,4	0,046
Δ ММП-2	38	0,4	0,029
Δ Клиническое САД	65	0,6	<0,001
Δ Клиническое ДАД	65	0,6	<0,001
Δ Пульсовое АД-24	57	0,6	<0,001
Δ Вариабельность САД-24	63	0,5	<0,001
Δ Суточная экскреция калия с мочой	48	-0,4	0,023
Δ Суточная экскреция натрия с мочой	49	-0,3	0,045
Примечание: вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ММП-2 – матриксная металлопротеиназа-2; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АД-24 – среднесуточное артериальное давление; САД-24 – среднесуточное систолическое артериальное давление.			

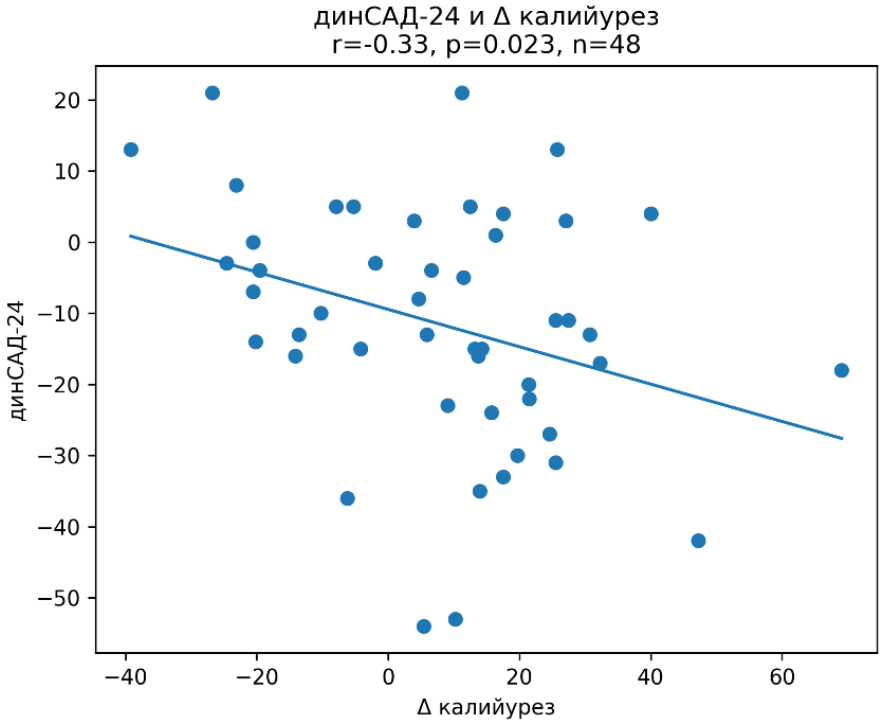


Рисунок 11 – Корреляционная связь динамики САД-24 с изменением калийуреза через 5 лет после РДН

Связей снижения САД-24 с динамикой лабораторных маркеров нейрогормональной активации, параметрами ЭхоКГ и изменением функции почек не обнаружено.

Таким образом, выявленные взаимосвязи позволяют предположить, что антигипертензивный эффект РДН реализуется через несколько патофизиологических механизмов. К их числу относятся изменение провоспалительной и профибротической активности, уменьшение сосудистой жёсткости, а также увеличение натрийуреза с восстановлением прессорного диуреза. Кроме того, прямая корреляционная связь между снижением уровня АД и уменьшением его вариабельности свидетельствует в пользу симпатолитического механизма действия РДН.

3.1.6 Анализ предикторов эффективности ренальной денервации

С целью выявления предикторов снижения САД-24 был выполнен корреляционный анализ (таблица 13). Установлена умеренная отрицательная

корреляция между динамикой САД-24 и исходными значениями вариабельности САД-24 и (r = -0,32; p = 0,01). Полученные данные свидетельствуют о том, что более высокая исходная вариабельность АД ассоциирована с более выраженным снижением САД-24 после вмешательства.

Отрицательная количественная взаимосвязь с выраженностью снижения АД была выявлена для маркеров коллагенообразования. Так, степень снижение САД-24 обратно пропорционально зависела от исходного уровня Pro-MMP-1. Аналогичная закономерность была документирована для исходного уровня CTX-1, однако сила связи между уровнем CTX-1 и динамикой клинического АД оказалась слабой (r = 0,29; p = 0,049). При этом связь CTX-1 с динамикой клинического АД была более выраженной: r = 0,46; p <0,001 для САД и r=0,36; p=0,010 для ДАД. Статистически значимых корреляционных связей между динамикой САД-24 и исходными показателями ЭхоКГ, СКФ, а также большинством исследуемых биомаркеров выявлено не было.

Таблица 13 – Результаты корреляционного анализа связей между динамикой САД-24 и исходными клинико-инструментальными данными

Динамика САД-24	**n**	**Коэффициент корреляции**	**p**
Вариабельность САД-24, мм рт. ст.	64	-0,32	0,01
Pro-MMP-1, нг/мл	43	-0,32	0,04
CTX-1, нг/мл	47	-0,29	0,049
Примечание: САД-24 – среднесуточное систолическое артериальное давление; Pro-MMP-1 – профермент матриксной металлопротеиназы-1 (проматриксная металлопротеиназа-1); CTX-1 – С-концевой телопептид коллагена I типа; нг/мл – нанограмм на миллилитр.			

Для прогнозирования долгосрочного эффекта процедуры были проанализированы клинико-инструментальные показатели согласно ранее проведенному разделению на респондеров и нереспондеров. По данным ROC-анализа установлено, что исходные показатели суточного профиля АД и электролитного обмена обладают достаточной прогностической значимостью в отношении выраженности антигипертензивного ответа после ренальной денервации. Ответом считали снижение САД-24 на 5 мм рт. ст. и более.

ROC-кривая, характеризующая зависимость «ответа» на ренальную денервацию от уровня САД-24, по результатам пятилетнего наблюдения отражена на рисунке 12. Из результатов ROC-анализа следует, что «точкой отсечения» (cut-off), позволяющей прогнозировать антигипертензивный эффект РДН при чувствительности данного критерия 82,1 % при специфичности 80,6 %, является показатель исходного САД-24 не менее 156 мм рт. ст. (AUC = 0,84; p <0,001). При значении показателя САД-24, равном или превышающем 156 мм рт. ст., прогнозируют наличие антигипертензивного эффекта РДН через 5 лет после ее выполнения.

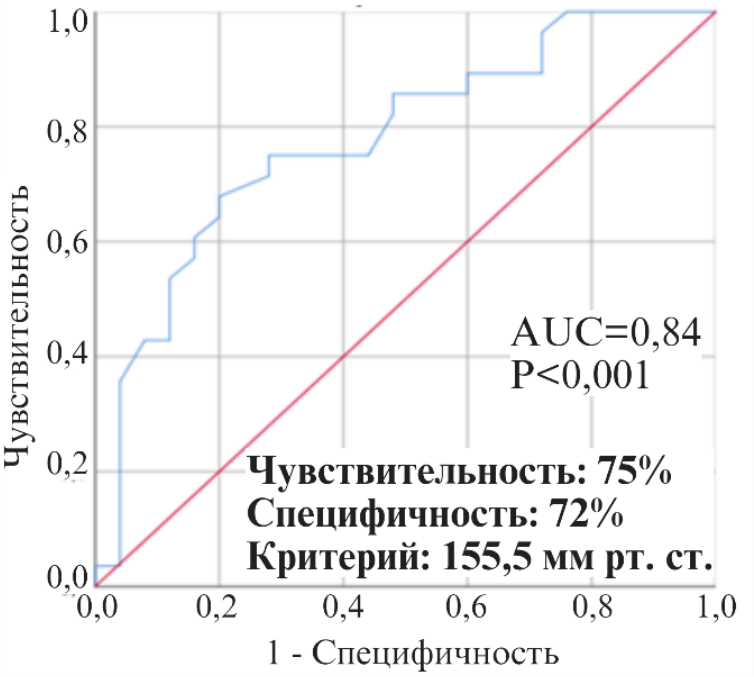


Рисунок 12 – ROC-кривая, характеризующая зависимость «ответа» на ренальную денервацию от уровня САД-24

На основе данных моделей был разработан способ прогнозирования ответа на РДН. Согласно этому способу при значении показателя САД-24, равном или превышающем 156 мм рт. ст., прогнозируют наличие антигипертензивного эффекта РДН через 5 лет после ее выполнения. При значении показателя САД-24 менее 156 мм рт. ст. прогнозируют отсутствие антигипертензивного эффекта РДН.

Клинические примеры, демонстрирующие эффективность модели для прогнозирования ответа на РДН:

Пример 1. Пациентка Х., женщина, 51 год, с РАГ (офисное АД 167/102 мм рт. ст., АД-24 – 177/93 мм рт. ст.), показатель САД-24 превышает пороговое значение (156 мм рт. ст.) на фоне приёма 4 антигипертензивных препаратов в полных дозах, включая диуретик (валсартан 160 мг, гидрохлоротиазид 25 мг, амлодипин 10 мг, бисопролол 10 мг). Пациентке была успешно выполнена РДН. Осложнений в послеоперационном периоде не отмечалось. При последующем наблюдении через 5 лет (АД-24 – 124/67 мм рт. ст.) на фоне идентичной антигипертензивной терапии снижение САД-24 составило 50 мм рт. ст., что отвечает критерию антигипертензивного эффекта РДН.

Пример 2. Пациент Б., мужчина, 65 лет, с РАГ (офисное АД 149/78 мм рт. ст., АД-24 – 145/76 мм рт. ст.), показатель САД-24 меньше порогового значения (156 мм рт. ст.) на фоне приёма 5 антигипертензивных препаратов в полных дозах, включая диуретик (амлодипин 10 мг, периндоприл 10 мг, торасемид 10 мг, верошпирон 50 мг, бисопролол 10 мг). Пациенту была успешно проведена РДН. Осложнений в послеоперационном периоде не отмечалось. При последующем наблюдении через 5 лет (АД-24 – 148/76 мм рт. ст.) на фоне идентичной антигипертензивной терапии и отсутствия изменений течения сопутствующей патологии отмечено повышение САД-24 на 2 мм рт. ст., что соответствует критерию отсутствия антигипертензивного эффекта РДН.

Кроме того, прогностическое значение в отношении ответа на РДН продемонстрировала вариабельность САД-24 и уровень калийуреза (рисунок 13). Для вариабельности САД-24 пороговое значение составило 15,5 мм рт. ст. Значение AUC равнялось 0,70. Чувствительность модели составила 75 %, специфичность – 52 % ($p = 0,017$). Таким образом, повышенная вариабельность артериального давления может рассматриваться как дополнительный предиктор вероятного ответа на РДН. Пороговое значение экскреции калия с мочой составило 27,2 ммоль/сут. При ROC-анализе площадь под кривой достигала 0,67. Чувствительность модели составила 78,9 %, специфичность – 53,8 % ($p = 0,048$). Несмотря на относительно невысокую специфичность, полученные данные позволяют предположить возможную связь между особенностями калиевого

баланса, который может быть проявлением гиперальдостеронизма, и выраженностью антигипертензивного эффекта ренальной денервации.

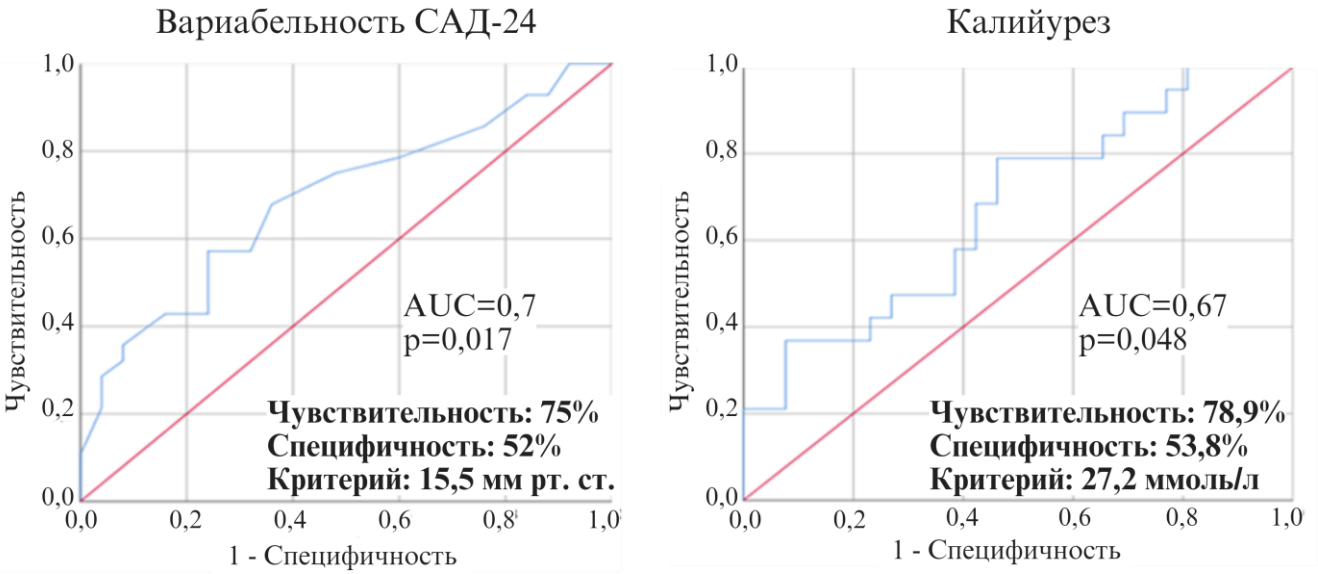


Рисунок 13 – ROC-кривая, характеризующая зависимость «ответа» на ренальную денервацию от уровня среднесуточной вариабельности АД и калийуреза

Таким образом, предикторами «ответа» на ренальную денервацию в виде снижения САД-24 могут служить исходные уровни САД-24, его вариабельности и суточного калийуреза.

3.1.7 Влияние ренальной денервации на изменения органов-мишеней

В рамках данного анализа проводилась оценка функции почек, изменений показателей ЭхоКГ, а также данных УЗИ ПА в общей группе пациентов и отдельно в подгруппах респондеров и нереспондеров. Из рисунка 14 следует, что в общей группе отмечалось значимое снижение рСКФ, достигнутое за счет подгруппы респондеров. При этом темпы ежегодного снижения рСКФ в общей группе и обеих подгруппах были близки к физиологическому диапазону, а различий по динамике функции почек между нереспондерами и респондерами не выявлено. Важно отметить, что неблагоприятных почечных исходов в виде снижения рСКФ ≥30 % от исходных значений, потребности в гемодиализе за 5 лет наблюдения в общей группе выявлено не было. По данным ЭхоКГ в общей группе, преимущественно за счёт респондеров наблюдалось значимое снижение

толщины МЖП, что может отражать регресс гипертрофии ЛЖ. В группе нереспондеров отмечено значимое увеличение размеров восходящей аорты.

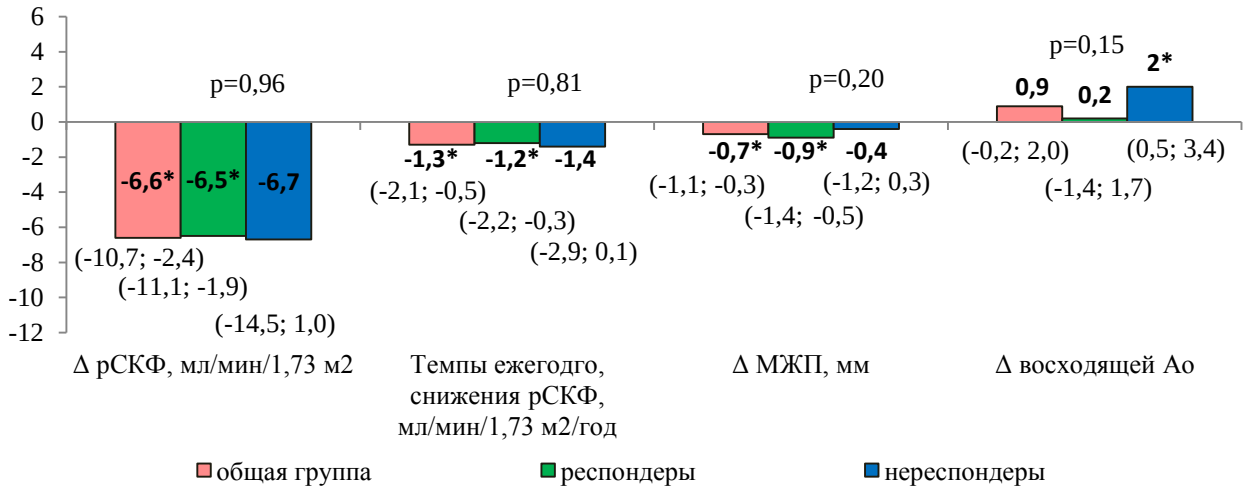


Рисунок 14 – Значимая динамика показателей функции почек и ЭхоКГ (М (95% ДИ)). Значения р- для различий между группами респондеров и нереспондеров, *- для р <0,05

Динамика остальных показателей ЭхоКГ и допплерографии почечных артерий была незначимой, за исключением выраженного снижения ОПСС у респондеров (-253621,7; 95% ДИ -438078,2; -69165,2). Вместе с тем, различия данного показателя между респондерами и нереспондерами не достигали критериев статистической значимости.

Таким образом, устойчивый в течение 5 лет антигипертензивный эффект после ренальной денервации у больных РАГ не ухудшает функцию почек, темпы снижения которой приближаются к физиологическим значениям, а также сопровождается положительными структурными изменениями миокарда в виде уменьшения толщины МЖП. Только подгруппа респондеров продемонстрировала признаки обратного ремоделирования сердца в виде регресса гипертрофии МЖП и снижения постнагрузки в виде уменьшения ОПСС, тогда как у нереспондеров наблюдалось прогрессирование неблагоприятного сосудистого ремоделирования в виде увеличения размеров аорты.

3.1.8 Динамика атеросклеротических изменений через 5 лет наблюдения

Анализ динамики атеросклеротических изменений в общей группе пациентов представлен в таблице 14 (n = 37), согласно которой через 5 лет наблюдения отмечалось статистически значимое увеличение суммарного атеросклеротического поражения сонных артерий (p <0,01) без значимого возрастания частоты каротидного атеросклероза. Вместе с тем отмечалась тенденция к увеличению количества поражённых артерий.

Таблица 14 – Динамика показателей атеросклероза в общей группе, n (%), M±SD

Показатель	Исходно	Через 5 лет	p
Степень стенозирования сонных артерий, %	39,7±16,6	45,4±19,3	**<0,01**
Наличие атеросклеротической бляшки (каротидный стеноз более 10%)	31 (83,8)	34 (91,9)	0,25
Количество поражённых коронарных артерий	2,3±1,0	3,8±1,7	0,06

При субанализе в группах респондеров (n = 22) и нереспондеров (n = 15) у респондеров было выявлено статистически значимое прогрессирование суммарного атеросклеротического поражения сонных артерий: с исходного значения 38,7 ± 16,1 % до 45,3 ± 20,6 % через пять лет наблюдения. В группе нереспондеров наблюдалась аналогичная тенденция, однако она не достигла уровня статистической значимости, что могло быть обусловлено небольшим объёмом выборки. При этом различий между группами по частоте каротидного атеросклероза и количеству поражённых коронарных артерий обнаружено не было.

Дополнительно проведён корреляционный анализ между динамикой атеросклеротических изменений и изменением уровня клинического САД, а также САД-24. Статистически значимых взаимосвязей выявлено не было (p >0,05).

Таким образом, в течение 5 лет в целом отмечено прогрессирование каротидного атеросклероза, что соответствует характеристикам высокорисковых пациентов и может быть дополнительной причиной увеличения частоты приёма статинов. Учитывая наличие вмешивающихся факторов, влияющих на атерогенез, полученные данные, касающиеся различий у респондеров и нереспондеров,

следует интерпретировать с большой осторожностью, а для более обоснованных выводов требуются дальнейшие исследования. При этом согласно данным таблицы 2, несмотря на увеличение частоты приёма статинов за период наблюдения, статистически значимых межгрупповых различий по данному показателю через 5 лет, как и до вмешательства, выявлено не было (p = 0,19). Одновременно отмечалось увеличение частоты достижения целевого уровня ХС ЛПНП как в общей выборке (p = 0,04), так и в обеих исследуемых группах, при этом статистически значимых различий между группами по данному показателю выявлено не было.

3.1.9 Ретроспективная оценка приверженности к терапии

Анализ приверженности к антигипертензивной терапии проведён ретроспективно по данным телефонного интервью у 31 пациента, согласившихся пройти соответствующее анкетирование, что составило 45,5 % от прошедших 5-летний срок наблюдения. Приверженность терапии оценивалась с использованием шкалы Мориски–Грина: 4 балла соответствовали высокой приверженности, 2–3 балла – средней приверженности, 0–1 балл – низкой приверженности.

Анализ приверженности представлен на рисунке 15 и свидетельствует, что у большей половины больных имела место средняя приверженность к лечению.

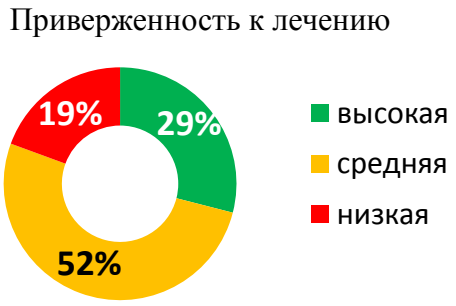


Рисунок 15 – Структура приверженности к лечению

При анализе приверженности пациенты с высокой и средней ее степенями были объединены в одну группу и не отличались по клинико-демографическим характеристикам, включая пол, возраст, долю респондеров на РДН от пациентов с

низкой приверженностью. При сравнении в зависимости от ответа на РДН доля пациентов с высокой/средней приверженностью была сопоставимой среди респондеров (n = 18) и нереспондеров (n = 13): 15 (83,3 %) против 10 (76,9 %) соответственно; p = 0,67. Абсолютные значения в общей группе составили 2,97 ± 1,02, в группе респондеров 2,85 ± 1,41 и среди нереспондеров 2,78 ± 1,35, без значимых межгрупповых различий (p = 0,75).

Вместе с тем, были выявлены корреляционные связи слабой степени между динамикой САД-24 и уровнем приверженности терапии: более высокая приверженность ассоциировалась с более выраженным снижением САД-24 (таблица 15). Кроме того, приверженность к лечению имела обратные количественные связи слабой степени с уровнем HbA1c и ИМТ, а также прямые связи с количеством антигипертензивных препаратов и рСКФ.

Таблица 15 – Результаты корреляционного анализа связей между приверженностью терапии и клинико-инструментальными данными (n=31)

Показатель	**r**	**p**
Динамика САД-24, мм рт. ст.	-0,31	0,03
Клиническое САД, мм рт. ст.	-0,28	0,04
Количество антигипертензивных препаратов	0,34	0,02
HbA1c, %	-0,27	0,04
Индекс массы тела, кг/м^2	-0,30	0,03
рСКФ, мл/мин/1,73м^2	0,33	0,02
Примечание: САД-24 – среднесуточное систолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; HbA1c – гликированный гемоглобин; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.		

Таким образом, большинство пациентов с РАГ демонстрируют среднюю приверженность лечению. Отсутствие значимых различий в приверженности терапии между респондерами и нереспондерами подтверждает, что РДН оказывает самостоятельный антигипертензивный эффект, слабо зависящий от соблюдения режима антигипертензивной терапии. Факторами, ассоциированными с более высокой приверженностью к лечению, служат большее количество принимаемых антигипертензивных препаратов и более высокие значения рСКФ, тогда как повышение уровня HbA1c и индекса массы тела, напротив, связаны со снижением приверженности. К ограничениям данного исследования следует отнести

возможность систематической ошибки, связанной с неответом, что могло привести к искажению результатов.

3.1.10 Анализ неблагоприятных событий по данным 5 лет наблюдения

Анализ неблагоприятных клинических исходов проводился на основании данных, полученных во время очных визитов, телефонных интервью и при ретроспективном анализе базы данных «База данных пациентов с резистентной артериальной гипертонией (№ 2024623003 от 09.07.2024)». В случае потери контакта с пациентом сведения о витальном статусе были получены из медицинской информационной системы (МИС). Из 168 наблюдений сведения о витальном статусе были получены для 158 больных. Среди них в ходе в течение 5 лет наблюдения зарегистрировано 19 летальных исходов и 20 нефатальных событий (рисунок 16). Большинство фатальных исходов (n = 16) не были связаны с ССЗ, тогда как среди нефатальных событий, напротив, преобладали сердечно-сосудистые (65 %, n = 13).

Таким образом, частота неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов для всех 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.

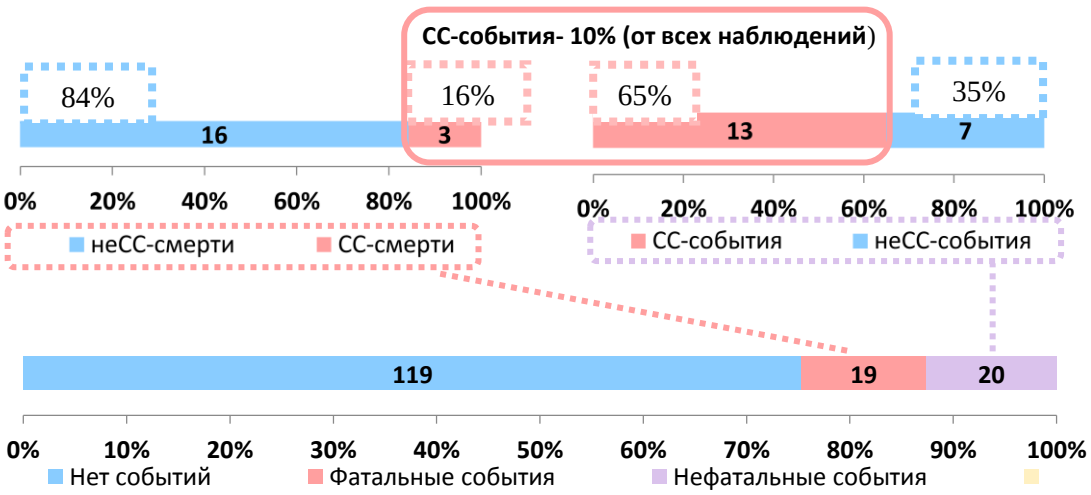
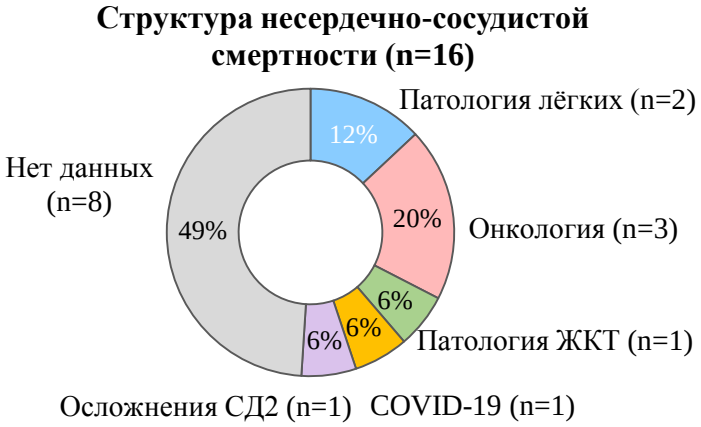


Рисунок 16 – Структура 5-летних событий у больных резистентной АГ после РДН

Все три сердечно-сосудистых смерти были обусловлены мозговым инсультом, один из которых был геморрагическим (в возрасте 41 год). В

структуре не СС-смертности преобладала онкология (20%, n=3) (рисунок 17). При этом данных за фатальные изменения таргетного органа для РДН (рак почки и терминальная почечная недостаточность) в течение 5 лет наблюдения ни у одного пациента не выявлено. Причинами смерти в трёх случаях были перитонит на фоне патологии ЖКТ, COVID-19 и гипогликемическая кома. Вместе с тем для 49 % больных данные о причине смерти отсутствовали.



Примечание: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, СД2 – сахарный диабет (гипогликемическая кома)

Рисунок 17 – Структура смертности у больных резистентной АГ после РДН по данным 5 лет наблюдения (n = 19)

В таблице 16 представлена структура смертности по годам, содержащая сведения о среднем возрасте для каждой причины смерти. Из неё следует, что пятая часть больных погибла в течение 1-го года после вмешательства, при этом у трех это была не СС-смерть, и у одного пациента данные о причине смерти в МИС отсутствовали.

Через 2 года наблюдения умерло еще 6 больных: 2 смерти были несердечно-сосудистыми, для 4 случаев данных о причине смерти нет. В последующие 3, 4, 5 лет наблюдения умерли четыре, три и два человека, соответственно. Средний срок до фатального события составил 1,9 года (95 % ДИ 1,1; 2,7).

Медиана возраста пациентов на момент смерти по данным пятилетнего наблюдения составила 60 [48 - 64] лет. Обращает на себя внимание, что медиана возраста по всем нозологиям составляла примерно «60+», тогда как у больных, по

которым данные отсутствовали, медиана возраста была 55 лет. Последнее может свидетельствовать о высокой вероятности сердечно-сосудистых событий у данной высокорисковой категории больных, чем о наличии иных возраст-ассоциированных заболеваний.

Таблица 16 – Структура смертности за 5 лет после РДН (по годам)

Показатель (n=158)	**Годы наблюдений**					**Всего (n)**	**Средний возраст**
	1	**2**	**3**	**4**	**5**		
Всего:	*4*	*6*	*4*	*2*	*3*	*19*	*60 [48;64]*
Сердечно-сосудистые смерти							
Всего:	*1*			*2*		*3*	*59 [50;60]*
└Острое нарушение мозгового кровообращения	1			2		3	59 [50;60]
└Инфаркт миокарда							
Несердечно-сосудистые смерти							
Всего:	*3*	*6*	*4*		*3*	*16*	*60,5 [49;65]*
└патология лёгких		1			1	2	64 [60;68]
└ другая онкология	1	1	1			3	59 [56;81]
└ COVID-19			1			1	63
└ патология желудочно-кишечного тракта	1					1	64
└ осложнения сахарного диабета 2-типа					1	1	66
└ данные отсутствуют	1	4	2		1	8	55 [47;62]

Для оценки влияния на смертность пандемии COVID-19 был проведён анализ по годам (рисунок 18). На период с 2020 по 2022 гг. было документировано 4 смерти, из них одна была связана с коронавирусной инфекцией.

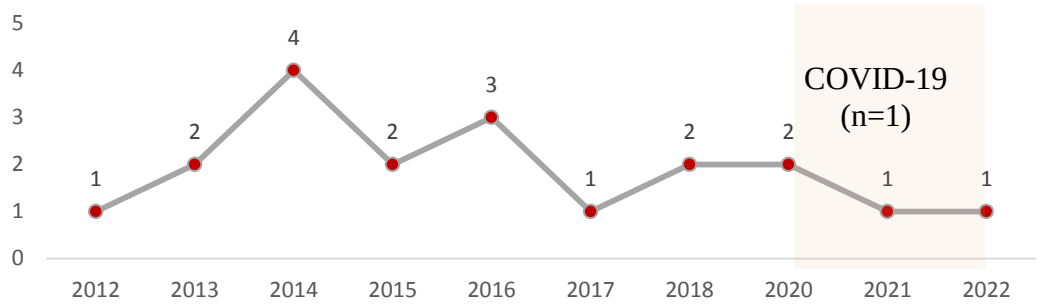


Рисунок 18 – Число смертей по годам (n=19)

Анализ нефатальных событий, документированных у 20 больных, отражен на рисунке 19. Значительную долю СС-событий занимала коронарная реваскуляризация (n = 9,69 %), которую в большинстве наблюдений выполняли эндоваскулярно, и лишь в одном случае выполнено коронарное шунтирование. Своевременная реваскуляризация могла в некоторой степени объяснять всего 1 случай инфаркта миокарда. За 5 лет наблюдения ОНМК перенесли 3 больных. Новые случаи ФП и СД2 за 5 лет наблюдения были выявлены у 3 человек для каждого события.

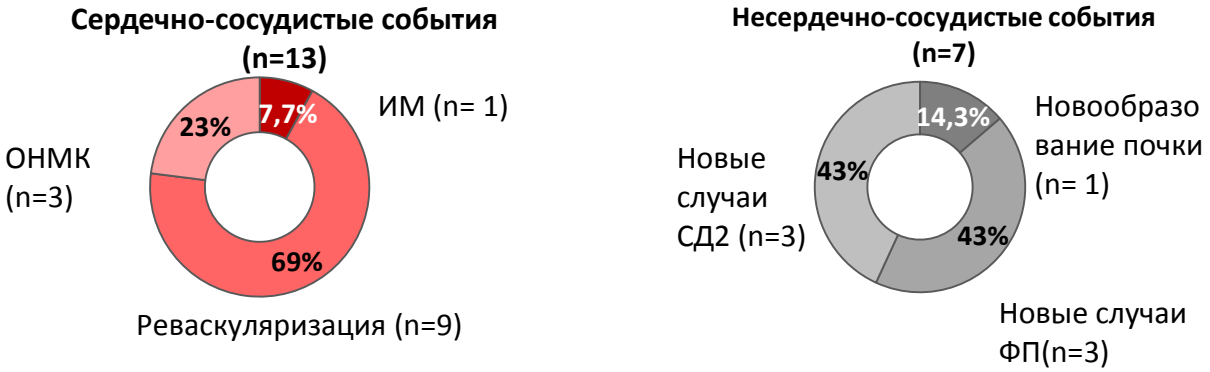


Рисунок 19 – Структура нефатальных событий у больных резистентной АГ после РДН по данным 5 лет наблюдения (n = 20)

В таблице 17 представлена структура нефатальных событий по годам. Из приведённых данных видно, что частота реваскуляризаций на протяжении 5 лет наблюдения оставалась сопоставимой, тогда как ИМ и ОНМК происходили преимущественно в первые 3 года наблюдения. Следует отметить выявление рака правой почки на втором году после РДН с последующим выполнением ее резекции. У пациентки был диагностирован первично-множественный

метахронный рак: рак правой почки, рак нижней трети тела желудка, по поводу которого выполнено эндоскопическое удаление новообразования желудка, а также менингиома левой лобно-височной области, удалённая хирургическим путём.

Таблица 17 – Структура нефатальных событий за 5 лет после РДН (по годам)

Показатель (n=158)	**1 год**	**2 года**	**3 года**	**4 года**	**5 лет**	**Всего**
Сердечно-сосудистые события:	**3**	**5**	**3**	**1**	**1**	**13**
├─ инфаркт миокарда		1				1
├─ реваскуляризация	1	4	2	1	1	9
├─ острого нарушения мозгового кровообращения	2		1			3
Прочие исходы:		**3**		**2**	**2**	**7**
├─ новообразование почки		1				1
├─ новые случаи сахарного диабета		1			2	3
└─ новые случаи фибрилляции предсердий		1		2		3

Таким образом, частота неблагоприятных исходов у больных РАГ по данным 5 лет наблюдения в целом для всех 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. Несмотря на невысокую частоту документированных фатальных сердечно-сосудистых исходов (2 %), проблема несердечно-сосудистой смертности, особенно в первые 2 года наблюдения, и среди молодых пациентов с неустановленной причиной смерти, требует дополнительного внимания к этой высоко-рисковой категории больных. Результаты исследования ограничены, прежде всего, большим числом отсутствующих данных. При этом увеличения смертности в период коронавирусной инфекции не отмечено. Что касается нефатальных событий, в их структуре преобладали сердечно-сосудистые события, прежде всего – коронарная реваскуляризация. Важно, что частота подтверждённых новых случаев фибрилляции предсердий и сахарного диабета была относительно невысокой.

Предметом будущих исследований должен стать анализ зависимости событий от исходного фенотипа больных, эффективности ренальной денервации, приверженности к фармакотерапии, с построением кривых выживаемости и прогнозирования развития неблагоприятных событий.

3.2 Время систолического АД в целевом диапазоне после ренальной денервации по данным длительного наблюдения

Распределение больных по группам в зависимости от ВЦД САД и доли таких групп от общего количества больных представлено на рисунке 20. Поскольку группы с ВЦД от 50 до 75 % (n = 18) и от 75 до 100 % (n = 7) были малочисленными, при проведении анализа они были объединены.

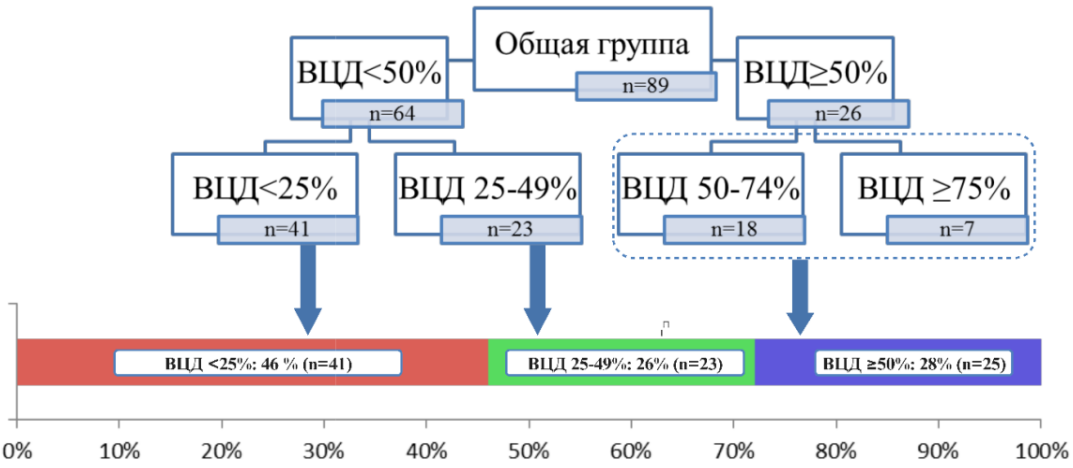


Рисунок 20 – Диаграмма распределения больных по группам в зависимости от ВЦД клинического САД (по оси абсцисс – доли достигнутого ВЦД САД)

Исходная характеристика пациентов общей группы и подгрупп с разным ВЦД САД отражена в таблице 18. Показатели АД, а также значения рСКФ, базальной гликемии, HbA1c и спектр антигипертензивной терапии были сопоставимы, за исключением более высокой частоты использования спиронолактона в группе 1 (67,5 %, 27,3 % и 39,1 % для групп 1, 2 и 3, соответственно, p <0,01). Кроме того, пациенты с СД2 из нижнего квартиля ВЦД имели более низкую частоту целевых уровней HbA1c (p = 0,06). Частота дистальной РДН во всех группах была сопоставимой (p = 0,93). Различие по

частоте использования различных электродов для РДН между группами выявлено только для катетера Symplicity Flex (p = 0,02; p_{2-3} <0,05), тогда как для остальных типов катетеров статистически значимых различий не обнаружено.

Таблица 18 – 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
ИМТ, 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
Периферический атеросклероз	61 (69)	26 (63)	16 (70)	19 (76)	0,56
ИБС	39 (44)	16 (39)	10 (44)	13 (52)	0,59
ПИКС	11 (12)	4 (10)	1 (4)	6 (24)	0,09
ГЛЖ	74 (83)	36 (88)	18 (78)	20 (80)	0,55
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
СД 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
ЧСС (клин), уд/мин	70,1±10,1	70,7±8,71	70,7±12,9	68,6±9,26	0,59
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
Базальная гликемия, ммоль/л	6,5 [5,9-7,6]	6,4 [5,9-8,1]	6,5 [6,1-7,3]	6,5 [5,9-7,3]	0,87
HbA1c, %	6,7±1,5	6,8±1,7	6,6±0,9	6,6±1,7	0,94
Достижение ЦУ HbA1c, %	14 (37,8)	2 (14,3)	7 (58,3)	5 (45,5)	0,06
ОХС, ммоль/л	5,0±1,2	5,0±1,1	4,8±1,2	5,2±1,5	0,49
Достижение ЦУ ХС-ЛНП	4 (7,4)	1 (7,1)	0 (0)	3 (10,7)	0,49

Продолжение таблицы 18

Антигипертензивная терапия					
Количество АГП	4 (3;5)	5 (4;5)	4 (3;5)	4 (3;5)	0,07
иАПФ/БРА	87 (97,8)	39 (95,1%)	23 (100%)	25 (100%)	0,30
ББ	72 (80,9)	32 (78,0%)	21 (91,3%)	19 (76,0%)	0,33
АК	67 (77,9)	35 (87,5%)	15 (68,2%)	17 (70,8%)	0,13
Диуретики	86 (96,6)	40 (97,6%)	22 (95,7%)	24 (96,0%)	0,9
Спиронолактон	42 (49,4)	27 (67,5%)	6 (27,3%)	9 (39,1%)	<0,01
Моксонидин	10 (24,4)	5 (26,3%)	4 (28,6%)	1 (12,5%)	0,68
Доксазозин	10 (23,8)	5 (26,3%)	2 (14,3%)	3 (33,3%)	0,54
Сопутствующая терапия					
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
Методика ренальной денервации, типы электродов					
Частота дистальной методики	47 (52)	21 (51)	13 (57)	13 (52)	0,93
MarinR	10 (9)	3 (7)	4 (17)	3 (12)	0,47
Symplicity Flex	40 (45)	16 (39)	7 (30)	17 (68)	0,02
Symplicity Spyral	24 (27)	12 (29)	8 (35)	4 (20)	0,41
Vessix	15 (17)	10 (24)	4 (17)	1 (4)	0,06

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СД – сахарный диабет; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; САД-24 – среднесуточное систолическое артериальное давление; ДАД-24 – среднесуточное диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; HbA1c – гликированный гемоглобин; ЦУ – целевой уровень; ОХС – общий холестерин; ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; АГП – антигипертензивные препараты; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; ББ – бета-адреноблокаторы; АК – антагонисты кальция.

3.2.1 Динамика артериального давления

К окончанию наблюдения в среднем во всех подгруппах отмечено статистически значимое снижение клинического и среднесуточного АД (p <0,01, рисунок 21, А). Среднее ВЦД САД составило 29,4 %, оставаясь относительно стабильным на всех

сроках: 27,1 % через 3 года, 28,4 % через 5 лет и 37,3 % на сроке >5 лет (p = 0,49). По сравнению с группой 1, в группе 2 и 3 степень снижения клинического и среднесуточного САД была статистически значимо больше (рисунок 21, А), достигнутые значения клинического и среднесуточного САД ниже (рисунок 21, Б), а частота целевого уровня САД-24 была выше (рисунок 21, В). Доля «ответчиков» во всех группах оказалась сопоставимой (от 49 до 70 %) на рисунке 21, Г. Существенных изменений количества антигипертензивных препаратов, частоты приёма статинов и инсулинотерапии не выявлено (p = 0,74, p = 0,86 и p = 0,3, соответственно).

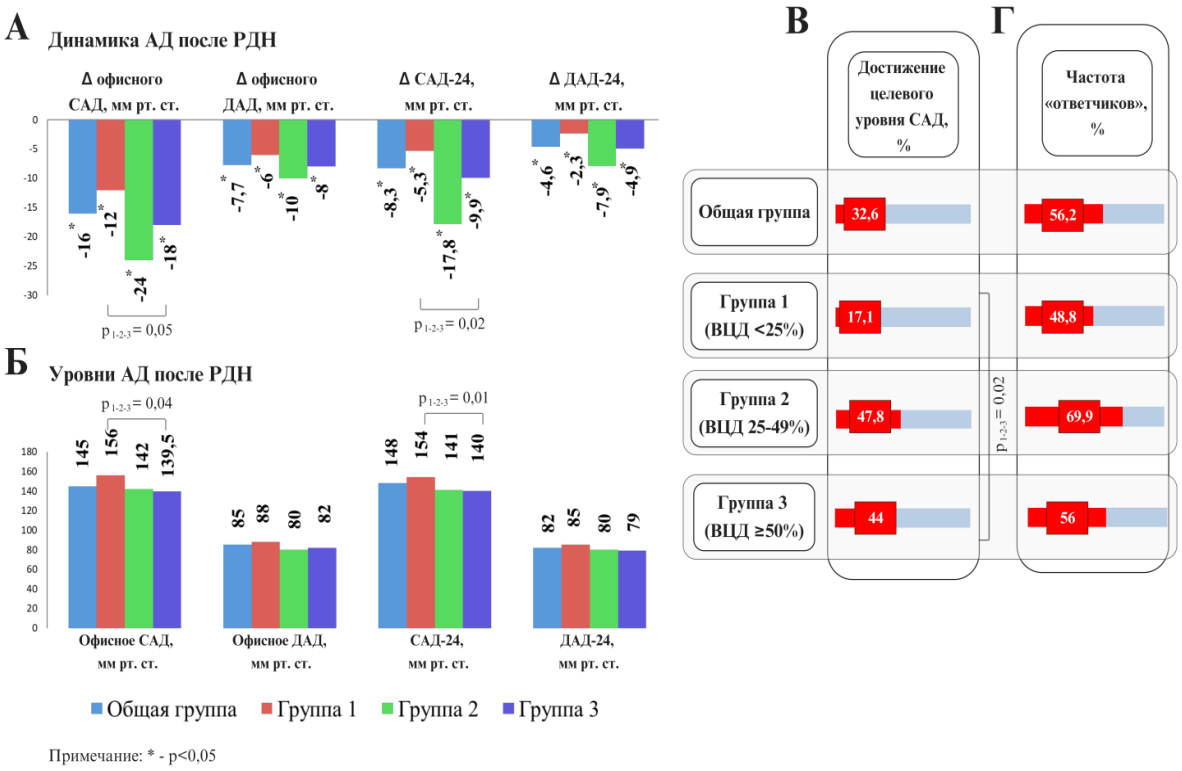
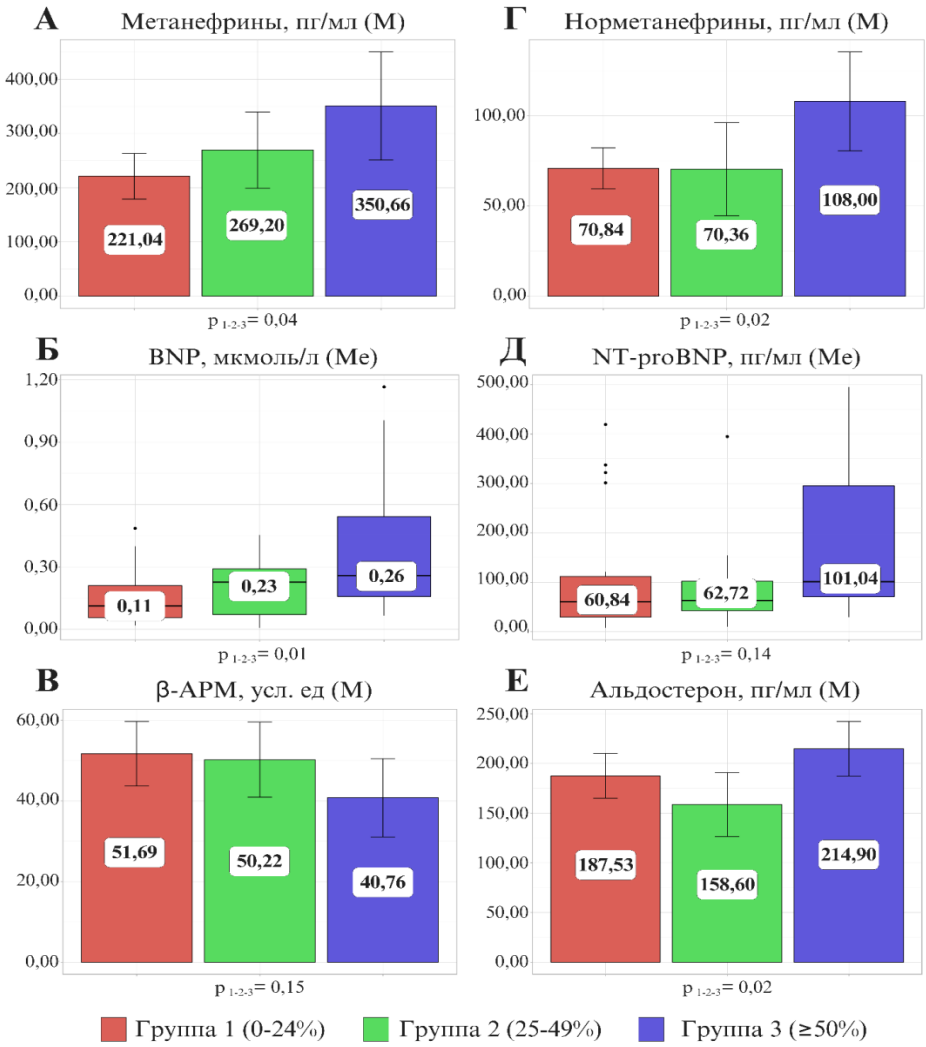


Рисунок 21 – Антигипертензивная эффективность РДН в общей группе и подгруппах с разным ВЦД САД

Было выявлено значимое снижение вариабельности САД-24 в общей группе после вмешательства с 16,31 [14,0-22,0] до 16,00 [13,0-18,5] (p = 0,04). Кроме того, в группах 2 и 3 наблюдалось статистически значимое и более выраженное снижение вариабельности САД-24 по сравнению с группой 1 (среднее изменение для групп 1, 2 и 3 составило -0,04 ± 5,0 мм рт. ст., -4,30 ± 6,3 мм рт. ст. и -1,90 ± 4,6 мм рт. ст., соответственно; p = 0,02). Следует отметить, что между группами ВЦД были выявлены существенные различия по динамике вариабельности САД-24 (p = 0,02).

3.2.2 Исходные уровни биомаркеров

Были выявлены значимые отличия по исходным уровням показателей нейрогормональной активности (альдостерон, норметанефрин и BNP крови) и ферментов коллагенообразования (ТИМП-1) в виде более высоких их значений у больных группы ВЦД ≥50% (рисунок 22). Кроме того, в группе с ВЦД ≥50% по сравнению с группами 1-го и 2-го квартилей отмечалась тенденция к более высоким уровням NT-proBNP (p = 0,14), а также к более низким значениям β-АРМ (p = 0,15).

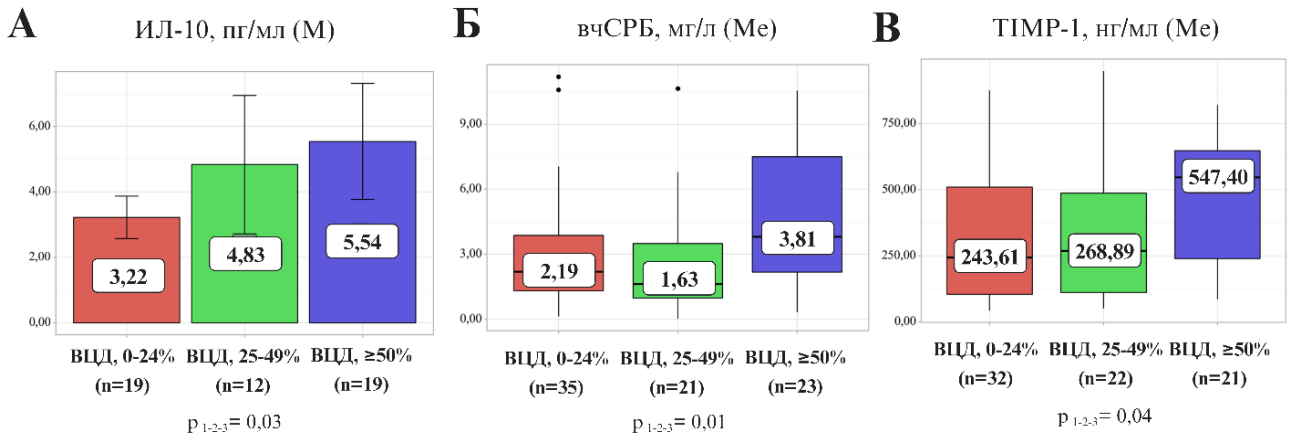


Примечание: А – метанефрины крови; Б – натрийуретический пептид (BNP); В – β-адренореативность мембраны эритроцитов (β-АРМ); Г- норметанефрины крови; Д – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP); Е - альдостеноров

Рисунок 22 – Различия по исходному уровню биомаркеров в зависимости от уровня ВЦД САД

Попарные сравнения уровней β-АРМ не выявили значимых различий между группами (все p >0,05). При поиске возможных причин тенденции к различию β-АРМ у больных с разным ВЦД было установлено, что частота приёма бета-блокаторов во всех группах оказалась сопоставимой, однако пациенты с сахарным диабетом из нижнего квартиля ВЦД исходно реже находились в целевом диапазоне по уровню HbA1c.

Статистически значимые различия исходных уровней были выявлены и для ИЛ-10, вчСРБ и ТИМП-1, концентрации которых также оказались выше в группе пациентов с ВЦД ≥50% (рисунок 23).



Примечание: А – интелейкин -10 (ИЛ-10); Б – высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ); В – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1 (TIMP-1)

Рисунок 23 – Различия по исходному уровню биомаркеров воспаления и ремоделирования в зависимости от уровня ВЦД САД

Дополнительно, у пациентов группы с ВЦД ≥50% перед процедурой РДН наблюдалась тенденция к более низким уровням резистина по сравнению с другими группами 5,39 (95 % ДИ: 4,70; 6,08), 5,1 (95 % ДИ: 4,16; 6,04) и 4,56 (95 % ДИ: 3,99; 5,14) нг/мл для групп 1, 2 и 3, соответственно, p=0,08).

По результатам множественного регрессионного анализа независимой роли выявленных биомаркеров в отношении антигипертензивной эффективности РДН установлено не было, что могло быть обусловлено небольшим объёмом выборки.

3.2.3 Динамика биомаркеров

При анализе динамики биомаркеров в зависимости от ВЦД (таблица 19) было обнаружено, что в группе пациентов с ВЦД ≥50% (группа 3) наблюдалось снижение провоспалительных (вчСРБ), профибротических (ТИМП-1, ММР-9), кардиоспецифических (Nt-proBNP) маркеров и маркеров симпатической активности (метанефрин, норметанефрин). При этом отмечалось значимое увеличение концентрации IL-6, резистина и β-АРМ.

Таблица 19 – Сравнение групп ВЦД в зависимости от динамики биомаркеров, М (95% ДИ)

Показатель	**Группа 1 (≤24 %, n=41)**		**Группа 2 (25-49%, n =23)**		**Группа 3 (≥50%, n=25**		**P 1-2-3**
	n	**Изменение М (95%ДИ)**	**n**	**Показатели**	**n**	**Показатели**	
Δ IL-6, пг/мл	13	**2,04 (0,7; 2,8)**	6	0,7(-0,9; 2,8)	18	**1,4(0,4; 2,8)**	0,84
Δ вчСРБ, мг/л	18	-0,5 (-1,9; 0,3)	14	**-1,2(-2,4; -0,6)**	17	**-2,7(-6,5; -0,6)**	0,15
Δ ТИМП-1, нг/мл	13	-125,5 (-318,5; 86,7)	11	-145,8 (-297,5; 91,4)	17	**-434,6 (-499,1; -224,9)**	0,03
Δ ММР-9, нг/мл	16	**-185,1 (-407,8; 26,8)**	11	**-336,4 (-667,1; 47,6)**	17	**-88,3 (-237,5; 19,6)**	0,82
Δ ММП-2, нг/мл	15	12,4 (-16,9; 36,5)	11	**90,5 (1,7; 145,8)**	17	8,02 (-39,5; 150,3)	0,53
Δ Резистин, нг/мл	13	0,63 (-0,7; 2,0)	10	1,1 (-0,5; 2,7)	16	**1,3 (0,4; 2,1)**	0,69
Δ Nt-proBNP, пг/мл	16	**-29,6 (-192,7; -0,7)**	8	-4,4 (-60,6; 39,4)	14	**-89,3 (-297; -31,5)**	0,09
Δ Метанефринов, пг/мл	9	-1,4 (-20,62; 5,50)	7	7,4 (-21,5; 5,7)	13	**-19,6 (-76,5; -11,2)**	0,09
Δ Нор-метанефринов, пг/мл	9	-115,4 (-303,2; 72,4)	7	-46,6 (-230,5;137,3)	11	**-279,1 (-431,8; -126,4)**	0,07
Δ β-АРМ, усл, ед,	13	-6,9 (-16,2; 11,2)	7	7,5 (-10,1; 9,6)	15	**17,5 (4,2; 38,3)**	0,03

Примечание: IL-6 – интерлейкин-6; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ТИМП-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназ-1; ММР-9 – матриксная металлопротеиназа-9; ММП-2 – матриксная металлопротеиназа-2; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; β-АРМ – β-адренорецепция мембран эритроцитов.

Динамика альдостерона в сравниваемых группах не оценивалась по причине небольшого количества пациентов в группах (n=8, 5 и 4, соответственно), изменение BNP не анализировалось по причине отсутствия его определения на конечных точках.

Учитывая ассоциацию ВЦД ≥50% со значимым снижением норметанефринов, дальнейшим шагом стала проверка предположения о том, что более выраженное уменьшение катехоламинов, отражающее симпатолитический эффект ренальной денервации, служит фактором, обуславливающим большее ВЦД САД. Для этого мы разделили больных на группы в зависимости от изменения метанефринов и норметанефринов и сравнили их по ВЦД. Оказалось, что у 21 больного (78 %) уровень КХА снижался и у 6 человек (22 %) он повышался. Примечательно, что из числа лиц со снижением КХА самую большую долю составили пациенты группы 3 (52,4 %), тогда как частота больных 1 и 2 группы была ниже (по 23,8 % в каждой группе), а межгрупповые различия приближались к порогу статистической значимости (p=0,05). При этом средние значения ВЦД у больных со снижением норметанефринов и их повышением соответствовали 50 [33,3-60,0] % и 7,14 [0,0-33,6] %, p = 0,02. Таким образом, больные с ВЦД ≥50% имели не только исходно более высокие уровни норметанефринов, чем пациенты других групп, и значимое снижение этого показателя после РДН, что подтверждает зависимость выраженности снижения АД после РДН от её симпатолитического эффекта.

По завершении периода наблюдения в группе с ВЦД ≥50 % зарегистрировано значимое снижение уровней вчСРБ на фоне повышения концентрации резистина и незначимого возрастания ИЛ-10 (p = 0,05). Существенное снижение вчСРБ и тенденция к повышению ИЛ-10 (p = 0,05) также обнаружены в группе с ВЦД 25-49%, тогда как в нижнем квартиле значимых изменений выявлено не было. Уровень ИЛ-6 повышался во всех группах, однако статистически значимая динамика имела место лишь в верхнем и нижнем квартилях, что, вероятно, обусловлено малым объёмом выборки в группе ВЦД 25-49 % (n = 6). Значимых изменений α-ФНО и ИЛ-1β, лептина, адипонектина ни в одной из групп выявлено не было.

Динамика маркеров коллагенообразования также имела межгрупповые отличия. Снижение ТИМП-1 наблюдалось во всех группах, однако статистической значимости оно достигло лишь в группе с ВЦД ≥50 %, причём степень снижения в этой группе существенно превосходила таковую в остальных. Уровень ММП-9 также снижался в каждой группе, однако в группе ВЦД 25-49 % изменения носили характер тенденции, что, вероятно, связано с небольшим объёмом выборки (n = 11). В группе с ВЦД 25-49% документировано значимое повышение ММП-2 на 90,5 (95 %ДИ 1,7; 145,8) нг/мл, p = 0,04), однако эти данные были доступны лишь для 11 человек, что затрудняет их интерпретацию. Значимых изменений концентрации ММП-1 ни в одной из групп не обнаружено.

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 фибровоспаления может иметь прогностическое значение в отношении длительности удержания систолического АД в целевом диапазоне. Выявленные особенности могут служить дополнительным инструментом персонализированного лечения.

3.3 Оценка эффективности РДН в селективных группах больных

3.3.1 Оценка частоты дисрегуляции альдостерона, его связи с эффективностью ренальной денервации и неблагоприятных исходов

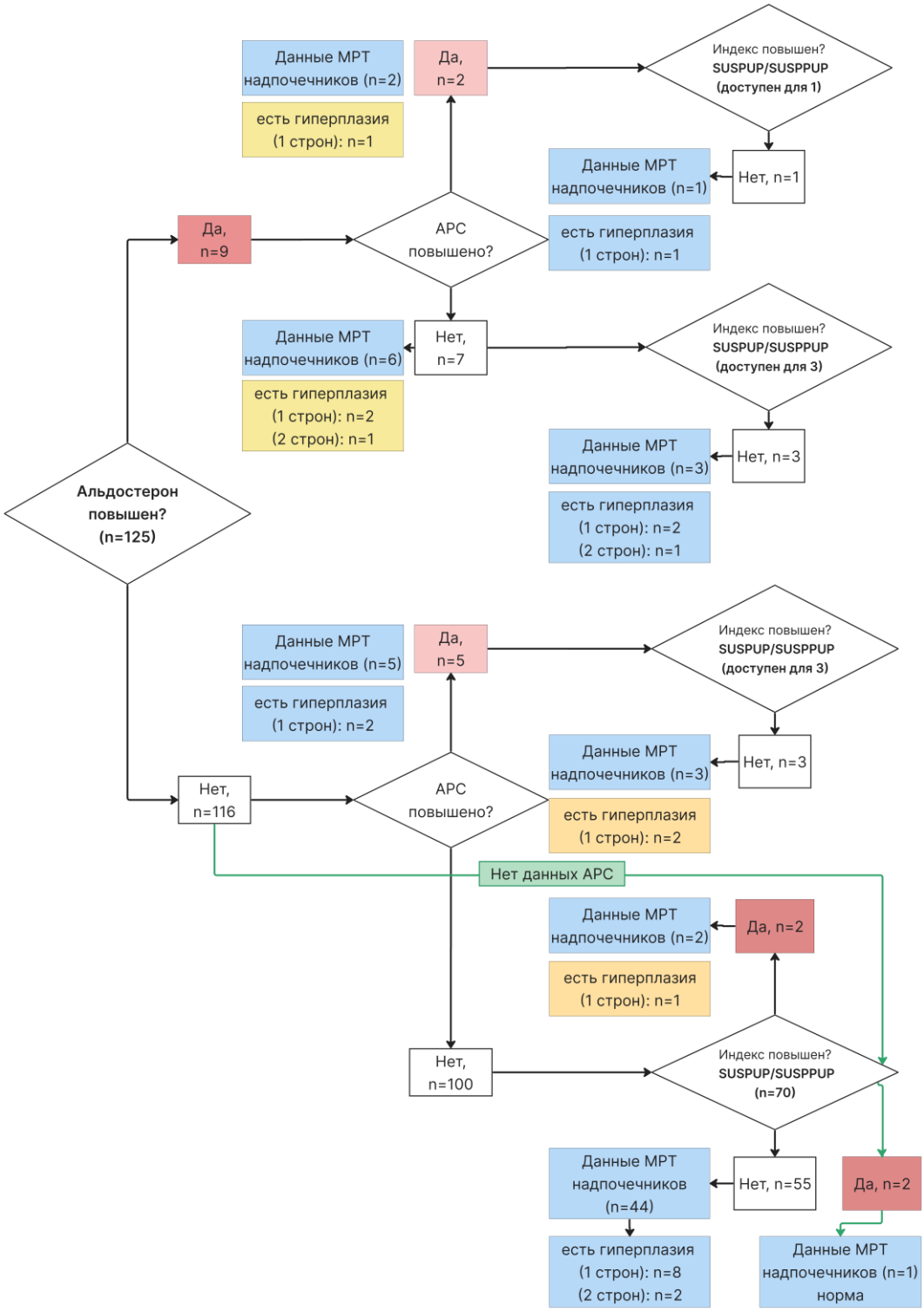
Повышение концентрации альдостерона документировано у 9 из 125 больных (7,2 %), из них АРС >30 имело место всего у 2 пациентов. Повышенное АРС (> 30 пмоль/мЕД) было выявлено у 7 из 125 пациентов (5,6 %), из которых у 5 человек альдостерон был в норме. Важно отметить, что повышения уровня ренина ни у одного пациента обнаружено не было. Данные для индексов были доступны для 70 больных. При анализе индексов SUSPPUP их повышение документировано у 4 больных, из них у 2 больных АРС в норме, у 2 он не определялся. Таким образом, у 14 больных ДРА диагностирована по данным

гормонального профиля и у 4 больных – по данным индексов. Согласно критериям диагностики ДРА можно выделить 4 группы:

- Группа 1 – больные с гиперальдостеронизмом (n = 9), включая 2 больных с повышенным АРС (критерий первичного альдостеронизма);
- Группа 2 – больные без гиперальдостеронизма, но с повышенным АРС (n = 5) (критерии ДРА);
- Группа 3 – больные с изолированным повышением индексов (без гиперальдостеронизма и без повышения АРС) (n = 2);
- Группа 4 – больные без гиперальдостеронизма, без данных об АРС, но с повышенными индексами (n = 2).

В связи с малочисленностью всех групп они были объединены в одну. В итоге суммарное количество больных с лабораторными признаками ГА/ДРА (с учётом возможных пересечений) составило 18 больных (14,4 %).

Функционально активная гиперплазия надпочечников (сочетание лабораторных признаков ДРА со структурными изменениями по данным МРТ – выявлена у 7 больных (38 %). Из них у 6 имела место односторонняя гиперплазия. Алгоритм распределения пациентов на группы представлен на рисунке 24.



Примечание: Красным цветом выделены пациенты, соответствующие критериям ДГА/ГА; розовым цветом- для больных с низкорениновой формой альдостеронизма (первичный альдостеронизм); желтые прямоугольники – для сочетания лабораторных и визуальных признаков ГА/ДРА. Зелёными стрелками выделен скрининг пациентов с нормальным уровнем альдостерона, отсутствием данных АРС, но с повышенным SUSPPUP

Рисунок 24 – Схема распределения пациентов с резистентной артериальной гипертензией (n = 125)

Согласно сравнительному анализу пациентов с лабораторными признаками ДРА, представленному в таблице 20, пациенты обеих групп были сопоставимы по половому составу, возрасту, коморбидной патологии и другим клинико-демографическим показателям, включая уровень клинического АД и спектр антигипертензивной терапии.

Таблица 20 – Исходная клинико-демографическая характеристика больных с наличием и отсутствием дисрегуляции альдостерона, M±SD, Me [Q1-Q3], n (%)

Показатель	Есть ДРА (n=18)	Нет ДРА (n=107)	p
Клинические данные			
Возраст, лет	54,9±8,4	58,2±10,3	0,15
Мужской пол	10 (55,6)	47 (43,9)	0,45
Индекс массы тела, кг/м^2	34,5 [29,4-35,5]	34,0 [31,4-38,5]	0,39
Ишемическая болезнь сердца	5 (27,8)	53 (49,5)	0,12
Постинфарктный кардиосклероз	1 (5,6)	14 (13,1)	0,69
ОНМК	1 (5,6)	14 (13,1)	0,69
Гипертрофия левого желудочка	15 (83,3)	93 (86,9)	0,71
Периферический атеросклероз	14 (77,8)	86 (81,1)	0,75
Фибрилляция предсердий	4 (22,2)	15 (14,0)	0,47
Сахарный диабет 2 типа	10 (55,6)	53 (49,5)	0,80
Нарушение толерантности к углеводам	2 (11,1)	13 (12,1)	0,79
Дислипидемия	17 (94,4)	98 (91,6)	0,86
Абдоминальное ожирение	16 (88,9)	83 (77,6)	0,36
ХБП (СКФ <60 мл/мин/1,73м^2)	3 (16,7)	31 (29,0)	0,39
Клиническое САД, мм рт. ст.	168,0±24,9	170,8±20,6	0,66
Клиническое ДАД, мм рт. ст.	97,4±16,1	94,2±17,4	0,45
ЧСС клиническое, уд/мин	70,8±10,3	69,7±10,0	0,70
Антигипертензивная терапия			
Кол-во АГП	3,9±1,1	4,4±1,1	0,06
Бета-блокаторы	15 (83,3)	85 (79,4)	0,93
иАПФ/БРА II	18 (100,0)	104 (97,2)	0,88
Диуретики	18 (100,0)	104 (97,2)	0,79
Анатгонисты кальция	14 (77,8)	82 (76,6)	0,92
Спиронолактон	5 (27,8)	47 (43,9)	0,30
Моксонидин	2 (11,1)	23 (21,5)	0,52
Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; АГП – антигипертензивные препараты; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II.			

При анализе показателей СМАД (таблица 21) было установлено, что в группе ДРА отмечались более высокие значения ДАД и его индекса времени, а также, соответственно более низкие значения пульсового давления (за сутки и дневной период). Различия в ночной период касались только более низких значений ПАД у больных с наличием ПА, чем в группе без такового.

Таблица 21 – Показатели с межгрупповыми различиями, достигшими статистической значимости СМАД для больных с наличием и отсутствием дисрегуляции альдостерона, M±SD, Me [Q1-Q3]

Показатель	**Есть ДРА [n=18]**	**Нет ДРА [n=107]**	**p**
САД-24	164,7±29,0	159,8±15,9	0,49
ДАД-24	97,8±18,3	86,6±14,4	**0,02**
ПАД-24	60,0 [54,0-71,8]	71,0 [63,0-80,0]	**0,01**
ИВ ДАД- 24	79,0 [68,0-92,0]	48,0 [16,0-79,0]	**0,01**
ДАД-день	101,9±18,6	89,7±15,0	**0,02**
ПАД-день	59,0 [55,2-73,8]	71,0 [64,0-80,0]	**0,02**
ИВ ДАД-день	79,0 [62,5-97,5]	50,5 [12,2-79,8]	**0,01**
ПАД- ночь	59,5 [55,0-64,8]	70,0 [62,0-83,0]	**<0,01**
ИВ САД-ночь	100 [78-100]	100 [94-100]	**0,09**
ИВ ДАД-ночь	81,0 [48,0-98,5]	47,0 [16,5-84,0]	**0,06**
Примечание: САД-24 – среднесуточное систолическое артериальное давление; ДАД-24 – среднесуточное диастолическое артериальное давление; ПАД-24 – среднесуточное пульсовое артериальное давление; ИВ – индекс времени; ДАД-день – среднее дневное диастолическое артериальное давление; ПАД-день – среднее дневное пульсовое артериальное давление; ПАД-ночь – среднее ночное пульсовое артериальное давление.			

Частота гиперплазии надпочечников была сопоставимой и встречалась в среднем у каждого третьего пациента. При этом у большинства больных обеих групп она была односторонней (таблица 22).

Таблица 22 – Сравнение показателей МРТ надпочечников у больных с наличием и отсутствием дисрегуляции альдостерона, n (%)

Показатель	**Есть ДРА n=16**	**Нет ДРА n=77**	**p**
Гиперплазия надпочечников	7 (43,8)	25 (32,5)	0,40
Односторонняя гиперплазия	6 (85,7)	19 (76)	0,58

В соответствии с сопоставимой гемодинамической нагрузкой показатели стандартной ЭхоКГ и центральной гемодинамики также не имели значимых различий (таблица 23).

Таблица 23 – Сравнение показателей ЭхоКГ у больных с наличием и отсутствием дисрегуляции альдостерона, M±SD, Me [Q1-Q3]

Показатель	**Есть ДРА**	**n**	**Нет ДРА**	**n**	**p**
ЛП	43,8±3,8	18	43,3±4,7	106	0,61
Восход.Ао	35,0±4,4	18	35,1±3,7	103	0,95
КДР ЛЖ	48,5 [45,2-50,8]	18	48,0 [46,0-51,0]	107	0,91
КСР ЛЖ	31,5 [29,0-34,0]	18	30,0 [29,0-33,0]	107	0,50
КДО	115,0 [86,0-124,8]	18	104,0 [92,0-124,0]	106	0,92
КСО	37,5 [29,5-45,0]	18	35,0 [30,0-44,0]	106	0,99
ФВ ЛЖ	65,2±5,4	18	66,1±5,3	107	0,49
МЖП	14,0 [13,0-16,0]	18	13,0 [12,0-15,0]	107	0,13
ЗС ЛЖ	13,0 [12,1-13,9]	18	12,5 [11,0-14,0]	107	0,26
ММ ЛЖ	252,0 [223,2-317,0]	18	244,0 [214,5-299,0]	107	0,44
УПСС	117,3 [110,3-139,7]	18	117,3 [95,7-131,3]	99	0,46
ОПСС	4595356,4 [4256619,6-5742736,1]	18	4599490,7 [3908685,9-5215664,4]	100	0,54
ЧСС	63,6±12,1	18	64,4±10,3	101	0,77
УО	72,0 [57,2-84,5]	18	69,0 [61,0-78,8]	106	0,67
СИ	2,2±0,4	18	2,2±0,4	99	0,70
Примечание: ЛП – левое предсердие; Восход. Ао – восходящая аорта; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка; УПСС – удельное периферическое сосудистое сопротивление; ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление; ЧСС – частота сердечных сокращений; УО – ударный объем; СИ – сердечный индекс.					

Показатели рутинных лабораторных тестов, включая уровень глюкозы, рСКФ в обеих группах были сопоставимыми, за исключением меньшего количества тромбоцитов в группе с ДРА 201,0 [151,0 - 240,8] против группы неподтверждённого ДРА 251,5 [207,5 - 295,2], p = 0,02.

Результаты сравнения показателей нейрогормонального профиля соответствовали принципу деления пациентов на группы. Так, в группе с ДРА

значения альдостерона и АРС, а также значения SUSPUP 2 и SUSPPUP 2 были значимо выше, чем у больных без ДРА (таблица 24). Важно отметить, что межгрупповые различия по уровню катехоламинов и ангиотензина 2 отсутствовали.

Таблица 24 – Сравнение показателей нейрогормонального профиля и водно-солевого баланса у больных с наличием и отсутствием дисрегуляции альдостерона, M±SD, Me [Q1-Q3]

Показатель	**Есть ДРА**	**n**	**Нет ДРА**	**n**	**p**
Метанефрин, пг/мл	94,0 [53,0-159,0]	13	100,0 [67,5-146,3]	90	0,80
Норметанефрин, пг/мл	233,0 [192,0-306,0]	13	224,0 [139,2-346,6]	90	0,86
Альдостерон, пг/мл	279,9±132,6	18	178,6±59,6	107	**0,01**
Ренин, пг/мл	17,3 [3,6-65,4]	16	37,2 [16,4-175,5]	98	**0,04**
Ангиотензин II, пг/мл	0,0 [0,0-0,1]	10	0,1 [0,0-0,1]	68	0,42
АРС	6,4 [1,9-25,4]	16	1,7 [0,2-3,7]	98	**<0,01**
Калий, ммоль/л	4,2 [4,0-4,5]	16	4,4 [4,0-4,8]	83	0,31
Натрий, ммоль/л	143,0 [140,0-144,6]	13	142,0 [140,0-144,0]	69	0,69
Натрийурез, ммоль/сут	127,0 [81,5-212,7]	15	128,8 [94,7-190,5]	94	0,73
Калийурез, ммоль/сут	46,7 [28,3-59,1]	15	35,7 [28,6-44,3]	93	0,15
Объем суточной мочи, мл	1776,7±432,1	15	1711,0±606,2	100	0,61
SUSPUP 1	0,1 [0,0-0,1]	11	0,1 [0,1-0,2]	59	**0,01**
SUSPUP 2	11,8 [8,0-26,1]	11	7,8 [6,1-9,8]	59	**0,01**
SUSPPUP 1	21,2 [10,8-45,9]	11	32,1 [24,1-42,4]	59	0,34
SUSPPUP 2	2,6 [2,1-6,3]	11	1,8 [1,4-2,2]	59	**<0,01**
Примечание: АРС – альдостерон-ренинoвое соотношение; пг/мл – пикограмм на миллилитр.					

У больных с ДРА выявлена тенденция к более высоким значениям α-ФНО, 3,4 [2,2 - 7,4] пг/мл против 1,8 [1,4 - 7,1] пг/мл у пациентов без ДРА (p = 0,09) и значимо более высокие уровни СТХ-1: 0,7 [0,4 - 1,6] по сравнению с 0,4 [0,2 - 0,7] у пациентов без ДРА (p = 0,04). Разницы между другими маркерами воспаления, фиброза, коллагенообразования не выявлено. Различий β-АРМ и NT-proBNP также не отмечено.

Антигипертензивная эффективность РДН по данным 5 лет наблюдения в обеих группах была сопоставимой, также как и частота регресса ГЛЖ (таблица 25). Вместе с тем, средние ежегодные темпы снижения рСКФ в группе с ДРА

оказались почти в 6 раз ниже, чем в группе без ДРА, что могло быть обусловлено исходно меньшей пульсатильной нагрузкой как фактора баротравмы клубочкового аппарата почки.

Таблица 25 – Сравнение эффективности ренальной денервации в зависимости от наличия и отсутствия дисрегуляции альдостерона по данным 5 лет наблюдения, M±SD, Me [Q1-Q3], n (%)

Показатель	**Есть ДРА (n=11)**	**n**	**Нет ДРА (n=45)**	**n**	**p**
Δ САД-24	-5,9±16,1	11	-13,1±20,7	42	0,29
Δ ДАД-24	-6,8±10,2	11	-6,7±11,9	42	0,97
Δ Пульсовое АД-24	1,3±13,8	11	-6,0±11,0	40	0,07
Δ Масса миокарда левого желудочка	-6,0 [-67,5 - 6,5]	11	0,03 [-41,0 - 22,0]	45	0,22
Респондеры	6 (54,5%)	11	28 (62,2%)	45	0,74
Регресс гипертрофии левого желудочка	4 (36,4%)	11	12 (26,7%)	45	0,71
Темпы снижения рСКФ	**-0,4±2,5**	11	-2,5±3,0	45	**0,03**
Примечание: САД-24 – среднесуточное систолическое артериальное давление; ДАД-24 – среднесуточное диастолическое артериальное давление; АД-24 – среднесуточное артериальное давление; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.					

Частота наступления неблагоприятных исходов по данным 5 лет наблюдения в группах с наличием и отсутствием ДРА была также сопоставимой (таблица 26).

Таблица 26 – Сравнение неблагоприятных исходов в зависимости от наличия и отсутствия дисрегуляции альдостерона по данным 5 лет наблюдения, n (%)

Показатель	**Есть ДРА (n=11)**	**Нет ДРА (n=45)**	**p**
Смертность			
Смерть от любых причин	1 (9)	3 (6,7)	0,83
Сердечно-сосудистая смерть	0 (0,0)	1 (2,2)	0,80
Нефатальные события			
Инфаркт миокарда	0 (0,0)	1 (2,2)	0,80
Реваскуляризация	1 (9,1)	3 (6,7)	0,83
Острое нарушение мозгового кровообращения	0 (0,0)	1 (2,2)	0,80
Новые случаи сахарного диабета 2 типа	0 (0,0)	3 (6,7)	0,95
Новые случаи фибрилляции предсердий	0 (0,0)	2 (4,4)	0,36
Ускоренное ↓рСКФ (>3 мл/мин/1,73м^2/год)	2 (18,2)	13 (28,9)	0,38

Таким образом, в рамках настоящего фрагмента работы установлена клиническая и гемодинамическая сопоставимость пациентов с наличием и отсутствием ДРА при различиях в уровне пульсового давления. Различия показателей ренин-альдостероновой системы и водно-солевого баланса были ожидаемы и соответствовали принципам диагностики ДРА. Вместе с тем, уровни ангиотензина II как прямого секретагога альдостерона, а также катехоламинов не различались. Более высокие уровни СТХ-1 (маркера коллагенообразования) и тенденция к повышению α-ФНО у пациентов с ДРА по сравнению с теми, у кого он не был выявлен, может отражать закономерное влияние альдостерона на воспаление и процессы фиброза.

Антигипертензивная эффективность РДН, частота регресса гипертрофии левого желудочка и 5-летняя выживаемость (около 9% летальности в обеих группах) у больных с наличием и отсутствием ДРА были сопоставимыми. Более низкие среднегодовые темпы снижения рСКФ у больных с ДРА могут быть частично объяснены исходно меньшей пульсатильной нагрузкой и, как следствие, меньшей баротравмой клубочкового аппарата.

Невысокая частота выявления ДРА среди пациентов с РАГ может свидетельствовать о существующих проблемах диагностики этого состояния. При этом сопоставимость исходных клинических данных и 5-летних исходов пациентов с обеих групп может быть обусловлена присутствием в группе больных без ДРА пациентов, у которых это состояние не было диагностировано.

Предметом будущих исследований может стать оценка альдостерон/ангиотензинового соотношения методом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (LC–MS/MS).

3.3.2 Оценка благоприятных эффектов РДН на функцию почек у больных сахарным диабетом 2-го типа (исследование REFRAIN)

Для оценки нефропротективного эффекта РДН у больных РАГ в сочетании с СД 2 типа через 12 месяцев использованы данные одноцентрового открытого

интервенционного исследования дистальной РДН (исследование REFRAIN, NCT04948918 на ClinicalTrials.gov).

Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов с РАГ и СД2 представлена в таблице 27.

Таблица 27 – Исходная клиническая характеристика пациентов (M±SD), n (%)

Показатель	**РАГ+СД2 (n=29)**
Возраст, годы	61,6±7,2
Мужской пол	10 (34,5)
Индекс массы тела, кг/м^2	35,7±5,5
Продолжительность АГ, годы	21,4±10,6
Продолжительность сахарного диабета 2 типа, годы	13,3±8,4
Ишемическая болезнь сердца	23 (79,3)
Инфаркт миокарда в анамнезе	7 (24,1)
Инсульт в анамнезе	4 (13,8)
Периферический атеросклероз	28 (96,6)
Дислипидемия	27(93,1)
Абдоминальное ожирение	27(93,1)
Гипертрофия левого желудочка	20 (69,0)
Фракция выброса левого желудочка	66,6±4,0
Офисное САД/ДАД, мм рт. ст.	165,6±24,3/89±18,3
Офисная частота сердечных соращений, уд/мин	68,1±9,3
САД/ДАД-24, мм рт. ст.	158,1±21,4/81,8±12,4
Пульсовое АД-24, мм рт. ст	76,3±18,3
ЧСС-24, M±SD	64,7±7,3
HbA1c, %, M±SD	7,8±1,3
Базальная гликемия, ммоль/л, M±SD	8,4±3,2
рСКФ, мл/мин/1,73м^2, M±SD	56,7±19,9
ХБП С3 • ХБП С3 А1 • ХБП С3 А2 • ХБП С3 А3	21 (72,4) 14 (48,2) 6 (20,6) 1 (3,4)
Изолированная альбуминурия • ХБП С1 А3 • ХБП С2 А3	 1 (3,4) 1 (3,4)
Изолированная систолическая АГ	16 (55,2)
Доля больных с пульсовым АД> 60 мм рт. ст.	23 (79,3)
Примечание: САД-24 – среднесуточное систолическое артериальное давление; ДАД-24 – среднесуточное диастолическое артериальное давление; АД-24 – среднесуточное артериальное давление; ЧСС-24 – среднесуточная частота сердечных сокращений; HbA1c – гликированный гемоглобин; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек.	

Из таблицы 27 следует, что эти пациенты были старше 60 лет, преимущественно женщины. У большинства из них имело место как общее, так и абдоминальное ожирение, а также ИБС и периферический атеросклероз. Нефропатия была документирована у подавляющего большинства больных (79 %). Технический успех процедуры (не менее 4-х аппликаций с каждой стороны) составил 100 %. На интраоперационной ангиографии не было обнаружено значительных повреждений почечной артерии и ее ветвей. Не было выявлено никаких серьезных проблем с безопасностью. Периоперационных осложнений или острого почечного повреждения не было ни в одном случае.

Количество и спектр антигипертензивной и сахароснижающей терапии пациентов с РАГ и СД 2 типа отражены в таблице 28.

Таблица 28 – Характеристика антигипертензивной и сахароснижающей терапии, (M±SD), n (%)

Число антигипертензивных препаратов	4,4±1,0
Бета-адреноблокаторы	27(93,1)
Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	27 (93,1)
Диуретики	29 (100)
Антагонисты кальция	25 (86,2)
Спиронолактон	10 (34,5)
Агонисты имидазолиновых рецепторов	5 (17,2)
Альфа-адреноблокаторы	9 (31,0)
Пероральная сахароснижающая терапия (монотерапия)	9 (31,0)
Комбинированная сахароснижающая терапия	8 (27,6)
Инсулин+комбинированная сахароснижающая терапия	12 (41,4)

После РДН в среднем по группе отмечено значимое снижение офисного и среднесуточного АД, включая ПАД (рисунок 25), а также вариабельность САД-24 -2,9 (-4,6; -1,2). Частота повышения ПАД >60 мм рт. ст. снизилась в 1,9 раза (с 79% (n = 23) до 41 % (n = 12), p = 0,007).

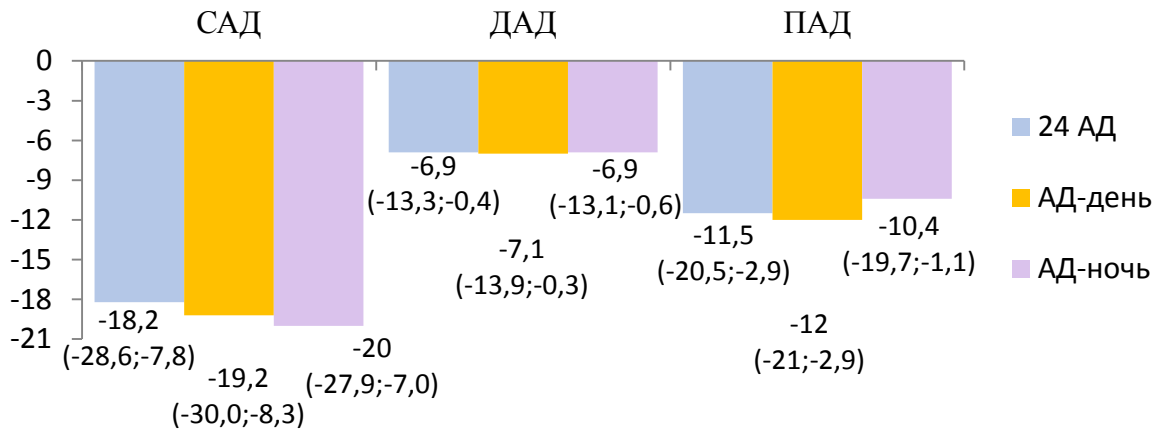


Рисунок 25 – Снижение амбулаторного АД через 12 месяцев после РДН по сравнению с исходным уровнем

Целевой уровень офисного АД (менее 140/90) достигнут у 12 (44%) больных. Детальный анализ изменения структурно-функционального состояния почек, состояния углеводного обмена и лабораторных маркеров симпатической активности представлена в таблице 29.

Таблица 29 – Динамика лабораторных и инструментальных показателей симпатической активности всех пациентов через 12 месяцев после РДН, M (95% ДИ)

Показатели	**Результаты (n=27)**
Лабораторные показатели	
рСКФ, мл/мин/1,73 м²	-1,3 (−9,6; 12,1)
Уровень альбумина в суточной моче, мг/сут	194,7 (-263,9; 653,2)
Липокалин (NGAL), нг/мл	8,9 (-12,3; 29,9)
Цистатин С, нг/мл	-123,3 (-379,2; 132,7)
МРТ почек	
Объем почек (правой/левой), $см^3$	-11,1 (-42,1; 19,9)/ 4,5 (-34,8; 25,9)
Объем коркового вещества правой почки, $см^3$	-4,8 (-13,9; 4,4)
Объем коркового вещества левой почки, $см^3$	-0,8 (-9,1; 7,7)
Объем мозгового вещества правой почки, $см^3$	-1 (-24,7; 22,9)
Объем мозгового вещества левой почки, $см^3$	0,8 (-25,9; 27,3)
Допплерография почечных артерий	
Резистивный индекс в стволе почечных артерий	-0,06 (-0,14; 0,03)
Резистивный индекс в сегментарных почечных артериях	-0,05 (-0,13; 0,04)
Максимальная скорость в стволе почечных артерий, см/с	-4,4 (-11,4; 2,7)
Максимальная скорость в сегментарных почечных артериях, см/с	-6,2 (-20,6; 8,3)

Доля респондеров (снижение 24-САД более чем на 10 мм рт. ст.) составила 63 % (n = 17). Из них у 11 человек (64,7 %) 24-САД снизилось > 20 мм рт. ст. (группа суперреспондеров). Анализ в подгруппах респондеров и нереспондеров представлен в таблице 30.

Таблица 30 – Динамика лабораторных и инструментальных показателей симпатической активности через 12 месяцев после РДН в зависимости от гипотензивного эффекта по данным СМАД, М (95% ДИ)

Показатель	**Респондеры (n=17)**	**p**	**Нереспондеры (n=10)**	**p**
Лабораторные показатели				
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73m^2	-0,6 (-14,9;13,7)	0,93	5,1 (-12,6;22,7)	0,55
Уровень альбумина в суточной моче, мг/сут	-49,9 (-127,7;27,9)	0,20	714,3 (-785,2; 2213,7)	0,33
Липокалин (NGAL), нг/мл	14,2 (-15,8;44,1)	0,34	4,3 (-19,1;27,7)	0,70
Цистатин С, нг/мл	-132,8 (-519,2;253,6)	0,48	-111,9 (-499,6;275,8)	0,54
МРТ почек				
Объем почек (правой/левой), см^3	-14,1 (-52,8;24,7)/ -10,4(-54,2;33,5)	0,46/ 0,63	-4,4(-64;55,3)/ 4,1(-40,5;48,6)	0,88/ 0,85
Объем коркового вещества правой почки, см^3	-2,7 (-14,1;8,8)	0,63	-7,8 (-25,2;9,6)	0,35
Объем коркового вещества левой почки, см^3	-3,3 (-14,3;7,8)	0,54	2,8 (-11,6;17)	0,67
Объем мозгового вещества правой почки, см^3	-3,8 (-34,2;26,6)	0,79	4,2 (-40,6;48,9)	0,85
Объем мозгового вещества левой почки, см^3	-7,1 (-45,6;31,6)	0,71	12,3 (-25,3;49,8)	0,49
Допплерография почечных артерий				
Резистивный индекс в стволе почечных артерий	-0,1 (-0,3;0,1)	0,14	-0,02 (-0,1;0,06)	0,58
Резистивный индекс в сегментарных почечных артериях	-0,2(-0,3;0,1)	0,10	-0,02 (-0,09;0,06)	0,69
Максимальная скорость в стволе почечных артерий, см/с	-11,2 (-32,6;10,2)	0,29	2,4 (-11,1;15,9)	0,72
Максимальная скорость в сегментарных почечных артериях, см/с	-4,5 (-13,9;4,9)	0,34	-4,3 (-15,7;7,2)	0,44

Дополнительно следует отметить, что доля больных ХБП в группах респондеров и нереспондеров была сопоставимо высокой (n = 14 (82,4 %) и n = 7 (70 %)), соответственно. Значимых отличий изменений СКФ в зависимости от степени снижения АД со снижением от 10 до 20 мм рт. ст. (умеренных респондеров) и более 20 мм рт. ст. (суперреспондеров) не обнаружено (-0,6 ± 11,4 и -2,4 ± 12,5), p = 0,76.

Учитывая популяцию пациентов (наличие СД2) и симпатолитический характер вмешательства, мы проанализировали динамику показателей углеводного обмена и катехоламинов (таблица 31). Значимых изменений этих показателей также обнаружено не было.

Таблица 31 – Оценка параметров углеводного обмена и уровней катехоламинов в сыворотке крови в разных подгруппах по динамике показателей через 12 месяцев после РДН, M (95% ДИ)

Показатель	**Все пациенты (n=27)**	**Респондеры (n=17)**	**Нереспондеры (n=10)**
Глюкоза, ммоль/л	-0,5 (-2;1)	-0,5 (-2,4;1,5)	-0,7 (-3,4;2,1)
HbA1c, %	0,1 (-0,7;0,9)	-0,1 (-0,9;0,8)	0,4 (-1,6;2,2)
Метанефрины сыворотки крови, пг/мл	2,9 (-15,4;21)	10,6 (-11,8;32,9)	-11,7 (-46,2;22,9)
Норметанефрины сыворотки крови, пг/мл	-41,5 (-132,8;50)	-93,8 (-220,8;33,3)	57,8 (-32,2;147,7)
Метанефрины в суточной моче, мг/сут	14,6 (-48,8;77,9)	6,9 (-80,4;94,1)	32,4 (-56,7;121,4)
Норметанефрины в суточной моче, мг/сут	-27 (-162,5;108,7)	-37,3 (-245,4;170,9)	-4,4 (-117,5;108,9)

По данным множественного регрессионного анализа (таблица 32), уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и ПАД оказывали независимое влияние на динамику СКФ через год после РДН. Исходно более низкие значения HbA1c и ПАД ассоциировались с большим увеличением СКФ после вмешательства.

Таблица 32 – Множественный регрессионный анализ факторов, влияющих на динамику СКФ через год после РДН

Показатель	Параметр B	Стандартная ошибка	p
Пульсовое АД-24	-0,24140	0,1015	0,0269
HbA1c	-4,89696	1,7336	0,0102
Возраст	-0,13897	0,2767	0,6208
24-САД	-0,04225	0,1143	0,7153
Мужской пол	-5,54111	4,0854	0,1894
Примечание: АД-24 – среднесуточное артериальное давление; HbA1c – гликированный гемоглобин; САД-24 – среднесуточное систолическое артериальное давление.			

На основе визуального анализа корреляционной матрицы взаимосвязи ПАД и изменения СКФ, отраженной на рисунке 26, было принято решение сравнить изменение СКФ в группах больных с ПАД ≥ или <80 мм рт. ст.

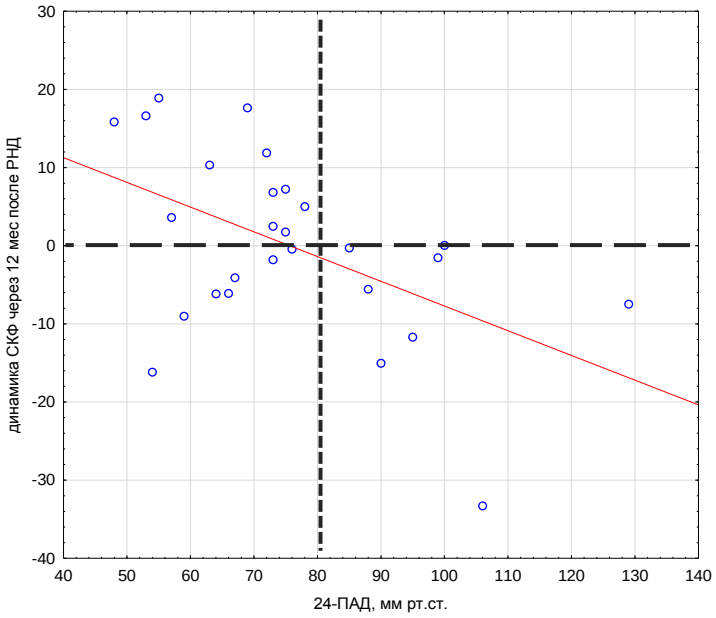


Рисунок 26 – Взаимосвязь исходного уровня ПАД и динамики СКФ через 12 месяцев после РДН. Широкой пунктирной линией обозначено условное деление пациентов с наличием и отсутствием нефропротективного эффекта

Частой пунктирной линией обозначено условное деление пациентов на группы с ПАД менее и более 80 мм рт. ст. Сравнение изменения СКФ у больных с исходным уровнем ПАД ≥ 80 мм рт. ст. и <80 мм рт. ст. подтвердило разнонаправленную динамику этого показателя, представленного на рисунке 27, с различием средних 11,5 мл/мин/1,73м^2 (95% ДИ от 2,1 до 20,6), p=0,02).

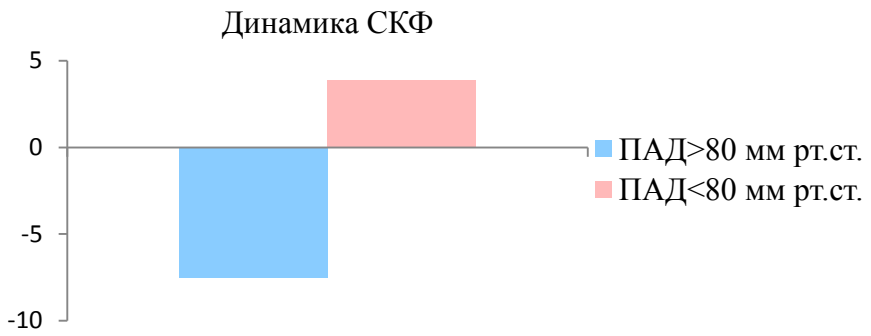


Рисунок 27 – Изменение СКФ через год после РДН в зависимости от исходного уровня 24-ПАД

При сравнении частоты нефропротективного эффекта в виде отсутствия снижения СКФ в зависимости от уровня HbA1c ≥ или <8% были получены статистически значимые различия (p = 0,037). Частота данного нефропротективного эффекта у пациентов с HbA1c <8 % составила 66,7 % (12 из 18 человек), в группе с HbA1c ≥ 8 % – 22,2 % (у 2 из 9 человек). Вероятность развития нефропротективного эффекта у больных с уровнем HbA1c ≥8 % уменьшалось в 7 раз (0,143, 95 % ДИ: 0,022; 0,910). Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь (V = 0,419). Для того, чтобы выяснить, было ли лимитирующее влияние высокого уровня HbA1C в отношении нефропротекции обусловлено повышением сосудистой жёсткости, мы сравнили уровни ПАД у больных с HbA1C ≥8 % и <8 %. Значимых межгрупповых отличий по этому показателю обнаружено не было (77,8 ± 14,8 и 75,4 ± 20,5 p = 0,74, соответственно). Частота повышения ПАД более 80 мм рт. ст. у больных с HbA1C ≥ 8 % и <8% также значимо не отличалась (45,5 % vs 27,8 %, p = 0,28).

Таким образом, дистальная методика РДН у больных с РАГ в сочетании с СД 2 типа безопасна, сопровождается не только устойчивым антигипертензивным эффектом, но и стабилизацией функции почек, в том числе у пациентов с ХБП, что в определённой степени может быть связано с уменьшением сосудистой жесткости. Наиболее выраженно нефропротективный потенциал реализуется у лиц с меньшим бременем сосудистой жесткости и хронической гипергликемии.

3.3.3 Оценка эффективности РДН в зависимости от наличия и отсутствия ишемической болезни сердца

Клиническая характеристика представлена в таблице 33. Больные были разделены на 2 группы: 1-я группа (n = 19) с ИБС и 2-я группа (n = 14) – без ИБС.

Таблица 33 – Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, n (%), (M±SD)

Показатель	С ИБС (n=19)	Без ИБС (n=14)	p
Возраст, годы	60,5±5,7	52,9±10,8	0,013
Мужской пол	6 (31,6)/ 13 (68,4)	7 (50)/ 7 (50)	0,28
Хроническая болезнь почек (СКФ <60)	14 (74)	11 (78)	0,75
Гипертрофия левого желудочка	17 (89,5)	11 (79%)	0,74
Сахарный диабет 2 типа	10 (52,6)	3 (21,4)	0,58
Курение	5 (26,3)	4 (28,6)	0,88
Офисное АД, мм рт. ст.	163,3±18,3/ 85,3±14,9	166,3±19,1/ 102±15,2	0,65/ 0,003
АД-24, мм рт. ст.	155,4±11,8/ 80±11,8	155,2±13,6/ 90,6±15,3	0,96/0,03
Пульсовое АД-24, мм рт. ст.	75,3±14,4	64,6±12,5	0,033
Изолированная систолическая АГ	10 (52)	2 (14)	0,02
Количество антигипертензивных препаратов	4,3±1,1	4,4±1,1	0,44
Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АД – артериальное давление; АД-24 – среднесуточное артериальное давление.			

Исходно пациенты с ИБС в сравнении с больными без ИБС были старше (в среднем на 7,6 лет) и имели более высокий уровень пульсового АД на 10,7 мм рт. ст. и частоты ИСАГ в 3,8 раза. Через 2 года после РДН значимое снижение АД наблюдалось только в группе больных без ИБС (-11,7 (95% (ДИ -21,3; 2,1), p = 0,02), в которой, в отличие от больных с ИБС, был также отмечен регресс ГЛЖ (рисунок 28).

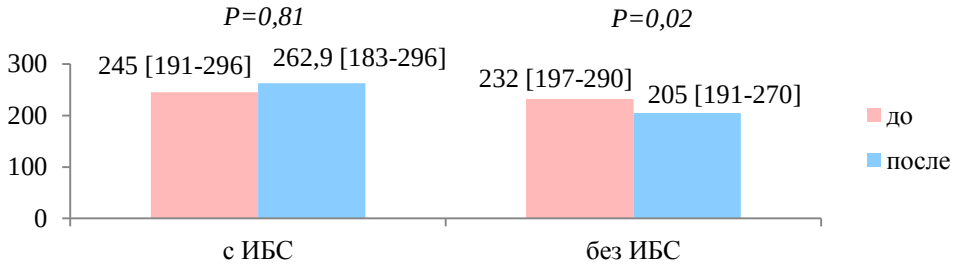


Рисунок 28 – Изменение ИММ ЛЖ в зависимости от наличия или отсутствия ИБС, Me [Q1-Q3]

В группе больных без ИБС также было отмечено значимое уменьшение уровней ММП-9, ТИМП-1 и вчСРБ (таблица 34).

Таблица 34 – Изменение сывороточной концентрации биомаркеров в зависимости от наличия или отсутствия ИБС, Me [Q1-Q3]

Показатели		**Больные ИБС (n=19)**	**p**	**Больные без ИБС (n=14)**	**p**
ММП-9, нг/мл	До	139,7 [104,7-357,1]	0,45	431,2 [78,5-534,9]	**0,03**
	После	231,2 [146,2-330]		150,2 [96,9-339]	
ТИМП-1, нг/мл	До	395,7 [111,6-647,3]	0,77	564 [255,8;695,7]	**0,04**
	После	396,4 [82,9-645]		369,7 [105,4;597,4]	
вчСРБ	До	4,3 [1,2-7,1]	0,99	2,5 [1,6-6]	**0,04**
	После	4,0[0,9-6,7]		1,7 [0,7-4,6]	
Примечание: ММП-9 – матриксная металлопротеиназа-9; ТИМП-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназ-1; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок.					

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-24 выявлено не было (r= 0,40, p = 0**,**2).

Средние значения ОКВ у больных без ИБС имели тенденцию к снижению с 2,75 [2,2-3,6] % до 2,2 [1,9-2,7] %, p = 0,06. Через 2 года после РДН у больных без ИБС средние значения ОКВ оказались значимо ниже, чем у пациентов с ИБС 7,3 [3,1-12,3] %, p = 0,01, несмотря на сопоставимость исходных показателей (2,7 [2,2-3,6] % против 4,8 [2,5-7,0] %, соответственно (p = 0,1). Изменение ОКВ у больных без ИБС коррелировало со степенью снижения АД (r = 0,58, p = 0,05), уровня ТИМП-1 (R = 0,79, p = 0,006) и вчСРБ (r = 0,67, p = 0,023).

Таким образом, отсутствие ИБС у больных РАГ в сравнении с её наличием ассоциируется с более значимым антигипертензивным эффектом РДН через 2 года наблюдения и более выраженным регрессом ГЛЖ, который тесно связан с подавлением активности хронического низкоинтенсивного воспаления и коллагенообразования без прямой взаимосвязи со степенью снижения артериального давления.

3.4 Оценка эффективности разных режимов телемониторинга

Блок-схема движения больных и дизайн исследования отражены на рисунке 29, из которого следует, что данные ТМ АД были доступны для всех включенных в исследование больных, тогда как на очный визит согласились прийти лишь 52% больных.

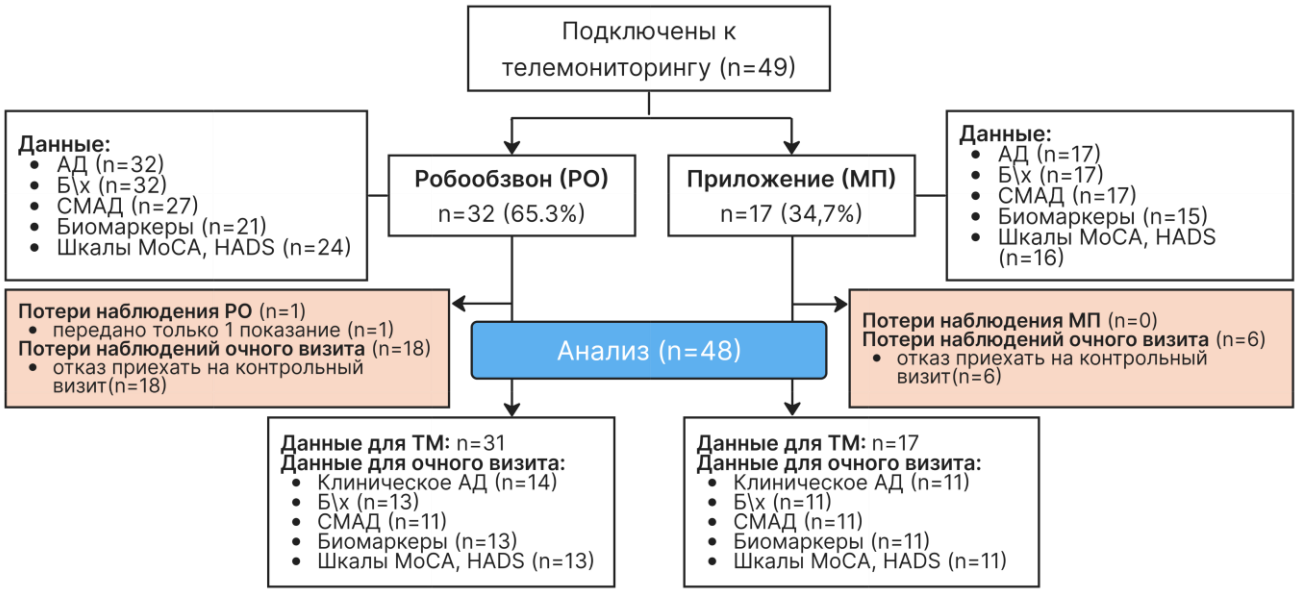


Рисунок 29 – Блок-схема динамики пациентов и дизайна исследования

Таблица 35 отражает исходные клинико-демографические характеристики пациентов, включённых в исследование (n = 48).

Пациенты группы «РО» в сравнении с группой «МП» были старше (65,4 ± 8,0 против 56,8 ± 14,5 года; p = 0,03) и имели более высокий индекс массы тела (35,0 ± 8,5 против 30,0 ± 4,5 кг/м²; p = 0,04), однако частота ожирения в группах была сопоставимой.

Пациенты группы «РО» по сравнению с группой «МП», в соответствии с разницей в возрасте (старше в среднем на 8,6 лет) имели значимо более высокие уровни пульсового АД-24 (в среднем на 13,4 мм рт. ст.), меньшие значения рСКФ (на 12,7 мл/мин/1,73м^2), большие показатели альбумина мочи (p = 0,04) и соотношения альбумина к креатинину мочи при тенденции к более высокой частоте ХБП (рСКФ <60 мл/мин/1,73м^2) (p = 0,07), а также значимо более низкий

исходный когнитивный статус по шкале МОСА (на 4,7 балла) и тенденцию к более высокому уровню депрессии.

Кроме того, пациенты группы «РО» в отличие от группы «МП» имели более высокую частоту ИБС, коронарной реваскуляризации и сахарного диабета 2-го типа с тенденцией к более высокому уровню базальной гликемии. В группе «РО» количество антигипертензивных препаратов было больше (в среднем на 1 препарат), тем не менее, средние уровни АД и частота достижения целевого уровня клинического САД не имели значимых отличий. Частота РАГ в группах была сопоставима, отдельный анализ в этой подгруппе не проводился в связи с небольшим объемом выборки.

Таблица 35 – Исходная характеристика пациентов, n (%), M±SD

Показатель	**Общая группа, n=48**	**Роботизированный обзвон, n=31 (64,5%)**	**Передача данных через мобильное приложение, n=17 (35,4%)**	***p*** ***«РО»-«МП»***
Мужской пол	16(33,3)	9(29)	7(41,2)	0,52
Возраст, годы	62,4±11,4	65,4±8,0	56,8±14,5	0,03
Индекс массы тела, кг/м^2	33,0±7,5	35,0±8,5	30,0±4,5	0,04
Общее/ абдоминальное ожирение	24(50) / 30(62,5)	15(48,4) / 20(64,5)	9(52,9) / 10(58,8)	0,75/ 0,1
Ишемическая болезнь сердца	23(47,9)	21(67,7)	2(11,8)	0,01
Постинфарктный кардиосклероз	5(10,4)	4(12,9)	1(5,9)	0,64
Реваскуляризация в анамнезе	13(27,1)	12(38,7)	1(5,9)	0,02
Сахарный диабет 2-го типа	19(39,6)	16(51,6)	3(17,6)	0,03
ХБП С3	11(22,9)	10(32,3)	1(5,9)	0,07
рСКФ, мл/мин/1,73м^2	75,8±19,8	71,3±19,5	84,0±17,9	0,03
Клиническое САД/ДАД, мм рт. ст.	146,4±21,4/ 81,5±13,1	147,2±22,7/ 80,7±13,9	144,9±19,1/ 82,8±11,8	0,72/ 0,59
САД/ДАД-24, мм рт. ст.	144,1±20,2/ 78,2±11,9	147,9±22,7/ 76,8±13,6	137,9±14,1/ 80,5±8,4	0,11/ 0,33
Клиническое ЧСС, уд/мин	74,4±16,6	76,3±19,3	70,8±8,8	0,28
Пульсовое АД-24, мм рт. ст.	66,1±16,2	71,0±17,1	58,4±11,0	0,01

Продолжение таблицы 35

Вариабельность САД-24, мм рт. ст.	16,4±5,0	17,0±5,8	15,5±3,5	0,32
Частота целевого уровня клинического САД	19(39,6)	12(38,7)	7(41,2)	0,56
Антигипертензивная терапия				
Количество антигипертензивных препаратов	3,1±1,7	3,5±1,6	2,4±1,7	0,04
иАПФ/БРА n (%)	38 (79,2)	27 (87,1)	11 (64,7)	0,05
Бета-адреноблокаторы	29 (60,4)	22 (71,0)	7 (41,2)	0,06
Антагонисты кальция	22 (45,8)	15 (48,4)	7 (41,2)	0,76
Диуретики	33 (68,8)	22 (71,0)	11 (64,7)	0,74
Спиронолактон	9 (18,8)	7 (22,6)	2 (11,8)	0,46
Моксонидин	4 (8,3)	4 (12,9)	0 (0,0)	0,28
Доксазозин	4 (8,3)	4 (12,9)	0 (0,0)	0,28
Длительность наблюдения, дни	111,3±17,1	113,4±16,4	108,6±18,3	0,49
Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; САД-24 – среднесуточное систолическое артериальное давление; ДАД-24 – среднесуточное диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД-24 – среднесуточное артериальное давление; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II.				

Статистически значимых межгрупповых различий стандартных лабораторных показателей, включая глюкозу, креатинин, липидный профиль, α-ФНО, ИЛ-1β, ИЛ-10, ренин выявлено не было. Вместе с тем отмечена тенденция к более высокому уровню вчСРБ и ИЛ-6, более высоких значений соотношения альбумин/креатинин, альдостерона сыворотки и более низкого уровня β-АРМ у больных группы «РО» в сравнении с группой «МП» (таблица 36).

Таблица 36 – Сравнение лабораторных показателей в группах роботизированного обзвона и мобильного приложения, n (%), M±SD, Me [Q1-Q3]

Показатель	**Общая группа**	**«РО», n=31**	**«МП», n=17**	***p*** ***«РО»-«МП»***
Альбумин мочи, г/л	0,01(0,01-0,03)	0,03 (0,01–0,03)	0,01 (0,01–0,01)	**0,04**
Альбумин/креатинин мочи, мг/ммоль	2,3 (1,3–3,4)	2,6 (1,5–4,2)	1,7 (0,9–2,5)	**0,04**
β-АРМ, %	30,6±12,4	25,3 (21,7–30,3)	33,2 (26,5–42,8)	**0,01**
Частота повышения β-АРМ	32,0 (88,9)	19,0 (82,6)	13,0 (100,0)	0,27
Альдостерон, пг/мл	339,2 (303,2–391,3)	352,4 (320,1–467,2)	306,5 (276,3–375,5)	**0,03**
Частота повышения альдостерона (>315 пг/мл)	23,0 (63,9)	17,0 (81,0)	6,0 (40,0)	**0,02**
вчСРБ, мг/л	0,3 (0,2–0,5)	0,3 (0,2–0,7)	0,2 (0,1–0,4)	**0,05**
ИЛ-6, пг/мл	2,6 (1,7–3,3)	3,0 (1,7–4,2)	1,9 (1,6–2,6)	0,09
Примечание: β-АРМ – β-адренорецепция мембран эритроцитов; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ИЛ-6 – интерлейкин-6.				

Результаты последующего наблюдения. На очный заключительный визит через 2–3 месяца пришли 25 пациентов (53 %). Вместе с тем дистанционная передача данных самоконтроля АД осуществлялась регулярно в течение всего периода наблюдения. Валидные данные домашних измерений АД за 2-3 месяца были получены у 48 из 49 пациентов, что обеспечило возможность анализа динамики показателей и расчёта времени в целевом диапазоне (ВЦД) на основании данных дистанционного наблюдения. Анализ АГТ проводился у участников исследования, пришедших на очный заключительный этап. Результаты изменения параметров АД представлены в таблице 37. Значимого снижения клинического АД в общей группе, а также в подгруппах «РО» и «МП» отмечено не было.

Существенного снижения САД-24 также не обнаружено (таблица 37). Время в целевом диапазоне (ВЦД) в общей группе составило 55 % (95 % ДИ: 0,44-0,65). В группе «МП» ВЦД САД было в 1,7 раза выше, чем в группе «РО». Целевого уровня клинического САД достигли 25 (52,1 %) пациентов в отсутствии значимых межгрупповых различий (n = 48). Существенной динамики частоты достижения ЦУ

САД также не отмечено. Среднее количество препаратов не изменилось. При анализе суточных профилей значимых изменений не отмечено (p = 0,92). В общей группе выраженные подъёмы САД регистрировались редко. В группе «РО» эпизоды САД ≥180 мм рт. ст. отмечались несколько чаще, чем в группе «МП», однако различия не достигали статистической значимости (p=0,08). Доля пациентов с эпизодами САД ≥160 мм рт. ст. также была сопоставимой между группами (p = 0,61).

Таблица 37 – Изменение показателей АД и их межгрупповое сравнение, n (%), M (95% ДИ)

Показатель	**Общая группа**	**n**	**«РО», n=31**	**n**	**«МП», n=17**	**n**	***p*** ***«РО»-«МП»***
ЦУ САД клин.	25 (52%)	48	14 (45%)	31	11 (65%)	17	0,24
ЦУ САД-24	12 (48%)	25	7 (50%)	14	5 (46%)	11	0,58
Δ домашнего САД клин.	-3,9 (-9,7;1,7)	48	-2,7 (-10,7; 5,2)	31	-6,2 (-14,2; 1,7)	17	0,56
Δ САД клин.	-2,0 (-10,8; 6,7)	25	-1,2 (-16,7; 14,2)	14	-3,1 (-11,4; 5,2)	11	0,83
Δ ДАД клин.	-0,1 (-5,2; 5,0)	25	-1,0 (-4.6; 4,6)	14	3,0 (-1,0; 5,5)	11	0,43
Δ САД-24	-0,5 (-6,5; 5,6)	25	-4,0 (-12,9; 4,9)	14	3,1 (-6,1; 12,3)	11	0,23
Δ ДАД-24	-0,6 (-3,5; 2,3)	25	-4,0 (-6,5; 2,5)	14	2,0 (-5,9; 4,5)	11	0,28
ВЦД САД, %	55,4±37,4	48	43,4±35,8	31	72,4±33,9	17	**<0,01**
Доля респондеров САД (клин.) по последнему домашнему измерению	21 (44%)	48	15 (48%)	31	6 (35%)	17	0,54
Количество АГП	-0,04 (-0,3;0,3)	25	-0,2 (-0,7; 0,3)	14	0,2 (-0,2; 0,6)	11	0,18
Измерения с САД ≥180 мм рт. ст.	7 (0,4%)	1751	3 (1,1%)	266	4 (0,3%)	1485	0,08
Количество пациентов с ≥1 эпизодом САД ≥160 мм рт. ст.	4 (8,3%)	48	2 (6,5%)	31	2 (11,8%)	17	0,61
Примечание: данные для изменения уровней АД представлены в мм рт. ст., $P_{«РО»-«МП»}$ – для межгрупповых различий; ЦУ – целевой уровень; САД-24 – среднесуточное систолическое артериальное давление; ДАД-24 – среднесуточное диастолическое артериальное давление; ВЦД – время нахождения в целевом диапазоне; АГП – антигипертензивные препараты; клин. – клиническое							

Дополнительные консультации и коррекция медикаментозной терапии потребовались 4 пациентам.

Данные лабораторных тестов были доступны лишь для лиц, пришедших на очный заключительный визит, что определяет небольшой размер выборки. Изучение динамики лабораторных тестов, представленной в таблице 38, в общей группе позволило выявить существенное снижение базальной гликемии (p = 0,01), достигнутое за счёт группы «РО» (в которой исходно были отмечены более высокие значения этого показателя, а доля больных СД2 была выше, чем в группе «МП»), уменьшение значений β-АРМ (p = 0,04), ИЛ-1β (p = 0,02), ИЛ-10 (p = 0,02) и ИЛ-6 (p = 0,02). Значимая динамика рСКФ как в общей группе, так и в подгруппах, отсутствовала.

Таблица 38 – Статистически значимые изменения биохимических показателей и результаты их межгруппового сравнения (M (95% ДИ))

Показатель	**Общая группа**	**«РО»**	**n**	**«МП»**	**n**	***p*** ***«РО»-«МП»***
Глюкоза, ммоль/л	**-0,6 (-1,7; -0,5)**	**−0,7 (−2,9; −0,01)**	13	−0,5 (−0,9; 0,05)	11	0,83
Мочевая кислота, мкмоль/л	-18,6 (-44,9; 7,8)	**−40,7 (−77,8; −3,5)**	12	10,9 (−23,5; 45,3)	9	0,04
Калий, ммоль/л	-0,2 (-0,3; 0,01)	**−0,2 (−0,4; −0,01)**	11	−0,1 (−0,5; 0,2)	10	0,64
Натрий, ммоль/л	-0,4 (-3,6; 2,8)	**−2,4 (−4,4; −0,4)**	12	2,1 (−4,9; 9,1)	10	0,15
β-АРМ	**-4,8 (-9,2; -0,3)**	−2,8 (−8,1; 2,4)	13	−6,2 (−14,0; 1,7)	10	0,42
Альдостерон, пг/мл	91,5 (−4,2; 178,9)	115,7 (−8,1; 239,4)	10	64,7 (-86,5; 215,9)	9	0,56
ИЛ-1β, пг/мл	**-0,4 (-0,6; -0,2)**	0,1 (−0,7; 0,8)	10	−0,02 (−0,7; 0,6)	9	0,79
ИЛ-6, пг/мл	**-0,1 (-1,1; -0,5)**	1,2 (−5,6; 7,9)	10	−0,2 (−0,9; 0,5)	9	0,67
ИЛ-10, пг/мл	-0,2 (-0,5; -0,2)	0,6 (−1,2; 2,4)	10	0,2 (−0,9; 1,3)	9	0,67
Примечание: $p_{«РО»-«МП»}$ – для межгрупповых различий; β-АРМ – β-адренорецепция мембран эритроцитов; ИЛ-1β – интерлейкин-1β; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-10 – интерлейкин-10.						

В группе «РО» к окончанию наблюдения дополнительно отмечено статистически значимое снижение сывороточных уровней мочевой кислоты (p=0,04), калия (p=0,05) и натрия (p=0,03). Однако клинически значимой гипокалиемии и гипонатриемии ни в одной из групп отмечено не было. В группе передачи показателей через «МП» существенной динамики лабораторных показателей не выявлено, что могло быть обусловлено небольшим размером выборки.

Прямой количественной связи степени снижения этих показателей с изменением клинического САД выявлено не было (p>0,05).

В таблице 39 представлены результаты когнитивных и психоэмоциональных тестов, данные в динамике были доступны у 23 пациентов. Изменений когнитивных показателей отмечено не было (p = 0,24). Уровень тревоги в общей группе снизился, и её уровень к окончанию наблюдения в группе «МП» был значимо ниже, чем в другой группе. При этом в группе «РО» отмечено значимое снижение уровня депрессии.

Таблица 39 – Динамика результатов скрининговых шкал MoCA и HADS (M±SD)

Показатель		**Общая группа**	**p**	**«РО», n=24**	**p**	**«МП», n=16**	**p**	***p «РО»-«МП» через 2 месяца***
MOCA, баллы	До	23,8±4,0	0,24	22,6±4,5	0,16	25,3±2,9	0,89	0,56
	После	24,6±3,9		24,2±4,2		25,2±3,8		
HADS тревога, баллы	До	7,6±3,4	**0,01**	6,3±2,5	0,52	6,0±4,2	0,18	**0,01**
	После	5,57±2,8		7,2±4,5		3,2±1,6		
HADS депрессия, баллы	До	6,2±3,3	0,61	8,1±3,	**0,04**	6,9±3,5	0,14	0,12
	После	5,59±4,1		6,4±2,9		4,5±2,5		
Примечание: p – для различий внутри группы; $p_{«РО»-«МП»}$ – для межгрупповых различий динамики показателей; MoCA (Montreal Cognitive Assessment) – Монреальская шкала оценки когнитивных функций; HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – госпитальная шкала тревоги и депрессии.								

При сравнении респондеров и нереспондеров, согласно таблице 6, значимых различий по возрасту, биохимическим показателям, воспалительным маркерам и психометрическим шкалам (MOCA, HADS) выявлено не было (p >0,05). Однако

обнаружено, что у респондеров, независимо от вида ТМ, исходные значения клинического САД были значимо выше (155,2 ± 18,6 и 138,0 ± 19,2 мм рт. ст., соответственно, p = 0,004). Дополнительно к этому, нереспондеры чаще имели абдоминальное ожирение (16 (100) и 13 (68,4), соответственно, p = 0,02).

При суб-анализе в зависимости от формата ТМ АД респондеры (лица со снижением кл.САД ≥10 мм рт. ст.) также отличались от нереспондеров более высокими его исходными значениями (для группы «РО» – только по уровню САД 154,9 ± 20,1 и 137,4 ± 20,2, соответственно, p = 0,04), а для группы «МП» по уровням САД и ДАД (156,0 ± 15,6/91,3 ± 12,8 мм рт. ст. и 138,8 ± 18,6/78,2 ± 8,6 мм рт. ст., p = 0,05/0,02, соответственно).

Проведенный ROC-анализ показал (рисунок 30), что исходный уровень клинического САД обладает прогностической способностью в отношении наличия ответа (AUC = 0,743; 95 % ДИ: 0,605; 0,882, p = 0,004), при пороговом значении 149 мм рт. ст. чувствительность составила 71,4 %, а специфичность – 70,4 %.

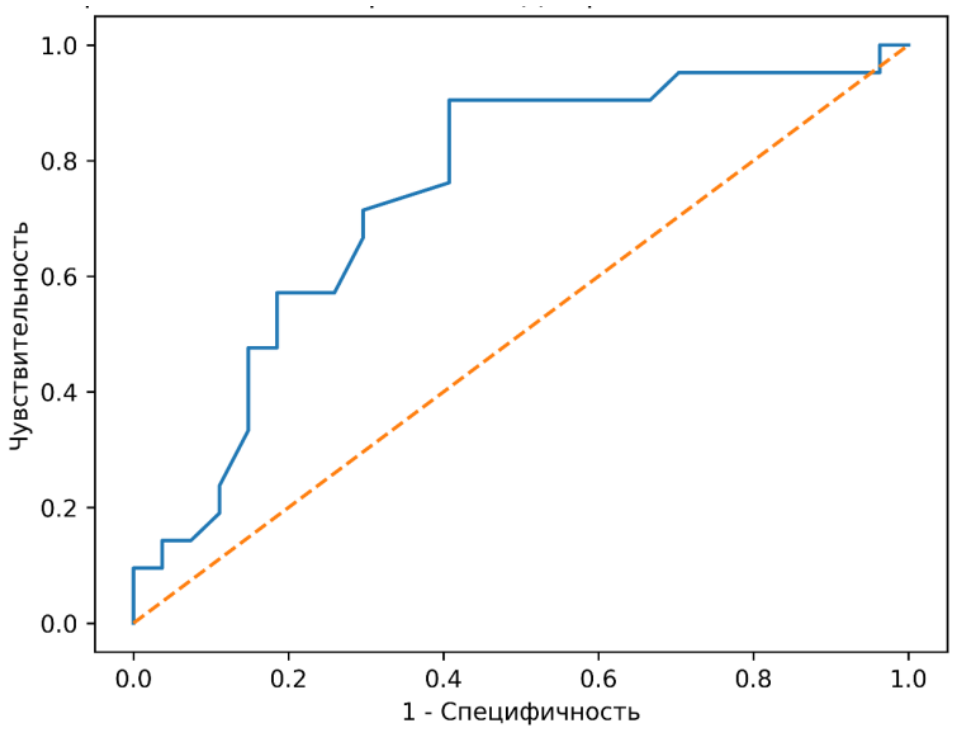


Рисунок 30 – ROC-кривая, отражающая прогностическую способность исходного клинического систолического АД в отношении его снижения на 10 и более мм рт. ст. (AUC = 0,74; 95 % ДИ 0,59; 0,88)

К 8-й неделе наблюдения приверженность к ТМ в общей группе составила 52,1 %. В группе «МП» приверженность была в 1,5 раза выше, чем в группе «РО» (64,7 %, против 43,8 %, соответственно), p <0,01. Согласно рисунку 31 максимальное выбывание пациентов в отсутствии технических сбоев наблюдалось на 1-й и 9-й неделях, при этом в группе «МП» удержание пациентов было выше. В период со 2-й по 8-ю неделю количество пациентов было относительно стабильным. Приверженные и неприверженные к ТМ пациенты не различались по основным клиническим характеристикам (полу (p = 0,67), возрасту (p = 0,65), исходному уровню клинического САД, САД-24). Частота ИБС, СД2, фибрилляции предсердий и периферического атеросклероза в обеих группах была сопоставимой (для всех данных p >0,05). Исходные уровни биомаркерного профиля также не различались между приверженными и неприверженными пациентами (p >0,05).

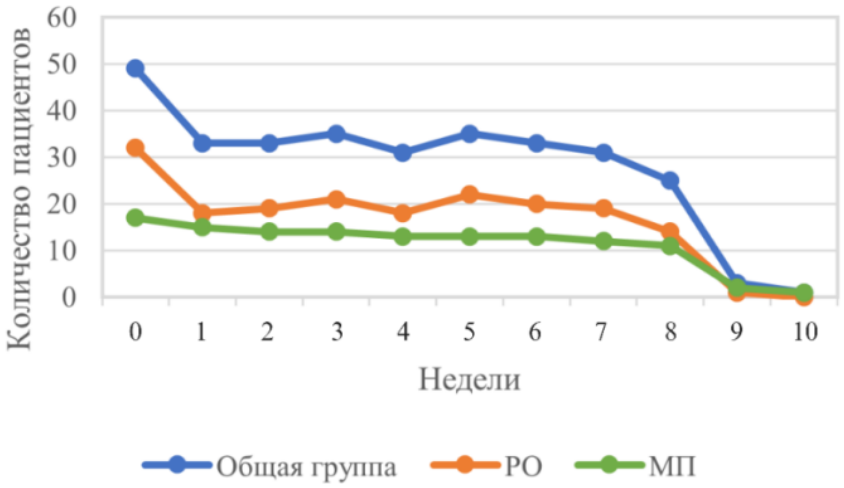


Рисунок 31 – График динамики передачи данных АД в общей группе и в зависимости от вида телемониторинга по неделям

Таким образом, трехмесячное наблюдение за больными АГ, участвовавшими в исследовании ТМ АД, не выявило существенного снижения уровня АД, но обнаружило благоприятные изменения системного воспаления, вегетативной регуляции, углеводного обмена и психоэмоционального статуса, с наибольшим антигипертензивным эффектом при САД >149 мм рт.ст. Лучшая

приверженность и большее ВЦД САД отмечены для «МП». К ограничениям настоящего исследования относятся отсутствие рандомизации, что во многом определило различия исходных характеристик групп на «МП» и «РО» и является фактором, затрудняющим однозначную интерпретацию полученных результатов, небольшой объём выборки и непродолжительный срок наблюдения. Отсутствие контрольной группы не позволило оценить специфический эффект ТМ, тем не менее, в отсутствии других вмешательств изменения факторов, вовлеченных в механизмы повышения АД, вполне обоснованно можно связать с влиянием ТМ.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Оценка эффекта ренальной денервации через 5 лет

4.1.1. Изменение АД и суточного профиля артериального давления через 5 лет после ренальной денервации

Полученные результаты подтверждают устойчивый антигипертензивный эффект РДН у больных РАГ в отдалённом периоде наблюдения. Достичь целевого клинического САД <140 мм рт. ст. удалось у 35,3 % пациентов, а доля респондеров по снижению САД-24 более чем на 5 мм рт. ст. составила 55,4 %. Таким образом, полученные данные расширяют представления о долгосрочных эффектах РДН, поскольку позволяют оценить сохранение антигипертензивного действия вмешательства в 5-летний период наблюдения, тогда как большая часть опубликованных работ содержит результаты кратко- и среднесрочного наблюдения.

По величине снижения клинического АД наши результаты сопоставимы с крупными регистрами и долгосрочными исследованиями. В Global SYMPLICITY Registry снижение офисного САД через 3 года составило −16,5 ± 28,6 мм рт. ст., а САД-24 – −8,0 ± 20,0 мм рт. ст. [51]. В нашем исследовании клиническое САД снизилось на 18 мм рт. ст., а САД-24 примерно на 10 мм рт. ст., что находится в том же диапазоне, несмотря на более длительный срок наблюдения и высокий исходный сердечно-сосудистый риск пациентов.

Сходные данные получены и в современных рандомизированных исследованиях. В SPYRAL HTN-ON MED через 36 месяцев у пациентов, получавших ≥3 антигипертензивных препарата, снижение офисного САД после РДН составило −21,3 ± 14,7 мм рт. ст., а САД-24 – −20,2 мм рт. ст. против −10,2 мм рт. ст. в группе контроля [145].

В работе Zeijen и соавт. (2022 г.), где наблюдались 72 пациента после РДН с медианой 3,5 года, расчётное дневное АД-24 снизилось на -20,9/-8,3 мм рт. ст. при

стабильной антигипертензивной терапии [146]. Ультрадолгосрочные наблюдения демонстрируют сохранение эффекта РДН и в сроки около 9–10 лет. В работе Sesa-Ashton и соавт. (2024 г.) 66 пациентов были обследованы в среднем через 8,8±1,2 года после РДН; САД-24 снизилось на −12,1 ± 21,6 мм рт. ст., амбулаторное ДАД на −8,8±12,8 мм рт. ст., при этом пациенты получали в среднем на один антигипертензивный препарат меньше [33].

Различие антигипертензивного эффекта в отдалённые сроки может частично отражать особенности техники РДН и использование различных поколений катетеров, включая многоконтактные системы, потенциально обеспечивающие более равномерное воздействие на симпатические волокна почечных артерий. Вместе с тем в нашем исследовании тип используемого катетера не различался между респондерами и нереспондерами, что не позволяет рассматривать данный фактор как самостоятельный предиктор ответа на вмешательство. Несмотря на то, что возможная симпатическая реиннервация почечных нервов рассматривается как один из факторов потенциального ослабления эффекта РДН, имеющиеся данные свидетельствуют, что морфологическое восстановление нервных волокон не обязательно сопровождается полноценным восстановлением их функциональной активности. Важно также, что в нашей когорте количество принимаемых антигипертензивных препаратов существенно не изменялось, поэтому устойчивое снижение АД не может быть объяснено интенсификацией медикаментозной терапии.

Частота достижения целевого клинического САД в нашей работе (35,3 %) также сопоставима с имеющимися данными [147, 148]. Доля респондеров в нашем исследовании также соответствует опубликованным данным: в работе Lambert и соавт. (2014 г.) снижение САД-24 ≥5 мм рт. ст. наблюдалось у 60,5 % пациентов, что близко к нашим 55,4 % [149].

Отдельного обсуждения заслуживает изменение суточного профиля АД. Несмотря на снижение дневного и ночного САД, через 5 лет отмечено смещение структуры суточного профиля в сторону «нон-диппер/найт-пикер». На первый взгляд, это может выглядеть как неблагоприятный эффект, однако полученные

нами результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку степень снижения ночного САД была почти в 2 раза меньше, чем для дневного САД (-5,5 и -11,8 мм рт. ст., соответственно. Это различие уменьшало величину суточного индекса и формально переводило часть пациентов из категории «диппер» в «нон-диппер/найт-пикер».

Такой результат подчёркивает важное методологическое ограничение оценки суточного профиля только по категории «диппер/нон-диппер». СИ отражает соотношение дневного и ночного АД, поэтому его уменьшение может быть связано не только с недостаточным снижением ночного давления, но и с более выраженным снижением дневного АД. В связи с этим при оценке влияния РДН на циркадный профиль необходимо учитывать не только изменение категории суточного профиля, но и абсолютную динамику дневного, ночного и среднесуточного АД. Эти результаты согласуются с представлением о том, что влияние РДН на циркадный профиль АД неоднородно. В ряде исследований описано снижение ночного АД и возможное улучшение ночного снижения АД, однако в SYMPLICITY HTN-3 различия по переходу «нон-диппер→диппер» между РДН и sham-группой не достигли статистической значимости [150].

Таким образом, полученные данные позволяют рассматривать РДН как метод, обеспечивающий длительное снижение клинического и среднесуточного АД у части пациентов с резистентной АГ. При этом изменение категории суточного профиля после вмешательства следует интерпретировать осторожно: переход в сторону «нон-диппер» в данном случае, вероятно, отражает преимущественное снижение дневного САД, а не истинное прогрессирование ночной гипертензии. Это подчёркивает необходимость комплексной оценки эффекта РДН не только по категории «диппер/нон-диппер», но и по абсолютной динамике дневного, ночного и среднесуточного АД.

Следует признать, что наше исследование было ограничено малой выборкой, отсутствием группы sham-control, измерения концентрации препаратов в крови для исключения псевдорезистентности и оценкой приверженности к лечению по данным опроса. Однако к достоинствам исследования относится

большой операторский опыт центра в проведении РДН (168 процедур с 2010 года), что имеет существенное значение для соответствия критериям специализированного экспертного центра.

4.1.2. Влияние ренальной денервации на изменения биохимического профиля и анализ взаимосвязей изменения САД-24 с динамикой клинико-лабораторных и инструментальных показателей

В настоящее время данные о влиянии РДН на комплекс лабораторных биомаркеров ограничены, а большинство исследований оценивают их динамику лишь в течение 6–24 месяцев после вмешательства. В настоящем исследовании через 5 лет после РДН выявлены изменения биохимического профиля, частично зависящие от наличия антигипертензивного ответа.

Наиболее значимыми были различия воспалительного профиля: в общей группе отмечено повышение ИЛ-10, ИЛ-6, при этом прирост ИЛ-6 был преимущественно связан с группой нереспондеров и был выше в 3 раза, чем у респондеров. У респондеров, напротив, отмечалось снижение вчСРБ, что может отражать уменьшение хронического симпатически-опосредованного субклинического воспаления. Эти данные согласуются с представлениями о связи симпатической гиперактивации, иммунного воспаления и резистентной АГ. В исследовании Lang и соавт. (2016 г.) было показано, что РДН сопровождалась снижением амбулаторного АД и уровня ИЛ-6, при этом исходная выраженность воспалительной активности была связана с последующим антигипертензивным ответом [151]. В работе Kantauskaite и соавт. (2023 г.) у 30 пациентов с РАГ через 6 месяцев после РДН респондеры имели более благоприятную динамику воспалительной активности, тогда как нереспондеры характеризовались сохранением провоспалительного Т-клеточного профиля [152].

Сходные данные получены Zaldivia и соавт. (2017 г.), показавшими снижение активации моноцитов, ФНО-α и ИЛ-1β после РДН при отсутствии значимой динамики СРБ [76]. В более длительном наблюдении, выполненном

ранее в нашем учреждении, Ситкова Е.С. и соавт. (2019 г.) также отмечали снижение вчСРБ, ФНО-α и ИЛ-1β через 24 месяца после вмешательства [153]. Увеличение ИЛ-6 у нереспондеров в нашем исследовании может свидетельствовать о сохранении нейроиммунной активации и недостаточном подавлении симпатически-опосредованных механизмов воспаления. Экспериментально показано, что симпатическая стимуляция усиливает активацию дендритных клеток и Т-лимфоцитов с повышением продукции ИЛ-6, тогда как денервация подавляет эти процессы [154]. Отсутствие значимого снижения САД-24 в группе нереспондеров после РДН может отражать неполноценную денервацию либо наличие альтернативных механизмов поддержания АГ и воспаления. Повышение ИЛ-10, вероятно, носит компенсаторный характер и отражает попытку ограничения сохраняющейся воспалительной активности. Аналогичные изменения описаны после РДН: сразу после процедуры снижались ФНО-α и продукция ФНО-α, и ИЛ-1β, тогда как уровень ИЛ-10 повышался, однако эти эффекты были кратковременными до 6 месяцев. Авторы предполагают, что РДН может вызывать ранний иммуномодулирующий эффект, но его устойчивость во времени ограничена [155].

Отсутствие значимых различий по динамике ФНО-α и ИЛ-1β может быть связано с небольшим размером выборки, вариабельностью цитокинового ответа, влиянием сопутствующей терапии и коморбидной патологии в течение длительного периода наблюдения.

Динамика маркеров ремоделирования внеклеточного матрикса также имела благоприятную направленность. Через 5 лет наблюдалось снижение ТИМП-1 и ММП-9 в общей группе, без значимых различий между респондерами и нереспондерами. Это может указывать на уменьшение активности патологического сосудистого и миокардиального ремоделирования независимо от выраженности снижения АД. Такая интерпретация согласуется с данными о роли ММР и ТИМП в регуляции внеклеточного матрикса, фиброза и тканевого ремоделирования [156]. Повышение ММП-2, напротив, может отражать не столько прогрессирование повреждения, сколько перестройку матрикса и

деградацию избыточного коллагена на фоне длительной гемодинамической разгрузки.

Снижение ТИМП-1 и ММП-9 после РДН может отражать уменьшение патологического ремоделирования сосудистой стенки и миокарда. Это согласуется с представлениями о роли симпатической гиперактивации в активации воспаления, оксидативного стресса и системы металлопротеиназ при РАГ. ММП-9 участвует в ремоделировании внеклеточного матрикса и ассоциирована с воспалением и гипертрофией миокарда, тогда как ТИМП-1 является её ингибитором и маркером фиброза [156]. В нашем исследовании через 5 лет после РДН отмечалось значимое снижение ТИМП-1 и ММП-9 в общей группе, а также у респондеров и нереспондеров без межгрупповых различий. Это может свидетельствовать о длительном влиянии РДН на процессы фиброза и ремоделирования, частично независимом от выраженности антигипертензивного ответа. Повышение ММП-2 может иметь адаптивный характер и отражать перестройку внеклеточного матрикса, связанную с деградацией избыточного коллагена и возможным регрессом интерстициального фиброза [157].

Отдельного внимания заслуживает более выраженное снижение цистатина С у респондеров. Поскольку цистатин С рассматривается как более чувствительный маркер фильтрационной функции почек по сравнению с креатинином, такая динамика может косвенно свидетельствовать о связи эффективного снижения АД после РДН с уменьшением функциональной нагрузки на почки [158]. При этом отсутствие значимой динамики NGAL, альбуминурии и суточной протеинурии указывает скорее на стабилизацию почечного повреждения, чем на выраженный регресс нефропатии; NGAL преимущественно отражает острое тубулярное повреждение, что также объясняет отсутствие его существенной динамики в отдалённом периоде [159].

Нейрогормональный профиль также частично соответствовал эффектам РДН. В общей группе отмечалось снижение NT-proBNP, норметанефрина крови и метанефрина крови. Снижение NT-proBNP может отражать уменьшение хронической гемодинамической нагрузки на миокард и объёмной перегрузки. В

пользу этого свидетельствует увеличение суточной экскреции натрия у респондеров и увеличение объёма суточной мочи. Эти данные согласуются с патофизиологической концепцией РДН: стимуляция почечных симпатических нервов усиливает ренин-секрецию, канальцевую реабсорбцию натрия и снижает почечный кровоток, тогда как денервация может способствовать натрийурезу и диурезу [160].

Вместе с тем полученные результаты не полностью совпадают с данными метаанализа Yang и соавт. (2022 г.), где после РДН не было выявлено значимых изменений экскреции натрия и калия с мочой [161]. Вероятно, различия связаны с более длительным наблюдением в настоящем исследовании, особенностями отбора пациентов и анализом подгрупп респондеров. Увеличение калийуреза у респондеров может быть вторичным по отношению к усилению натрийуреза и увеличению тока жидкости в дистальных отделах нефрона. Однако отсутствие оценки динамики альдостерона ограничивает интерпретацию этих данных. Важным результатом нашего исследования стало выявление устойчивого увеличения натрийуреза, сохранявшегося в течение 5 лет после РДН и тесно связанного с выраженностью антигипертензивного эффекта вмешательства. Согласно современным представлениям о патофизиологии АГ, восходящим к фундаментальным работам А. Гайтона, длительное повышение АД невозможно без нарушения почечной экскреции натрия и воды, задержки жидкости и увеличения внутрисосудистого объёма. В этом контексте полученные нами данные позволяют предположить, что восстановление механизмов прессорного натрийуреза, может быть, одним из значимых компонентов реализации долгосрочного антигипертензивного эффекта РДН.

Повышение β-АРМ у респондеров на 23,5 усл. ед. может рассматриваться как маркер долгосрочной перестройки адренорецепторной чувствительности после эффективного снижения АД. Аналогичная динамика β-АРМ у пациентов со стойким антигипертензивным ответом после РДН была описана в более ранних работах нашей научной группы [162]. Эти изменения интерпретировались не как

ухудшение состояния, а как отражение компенсаторной десенситизации β-адренорецепторов на фоне изменения симпатоадреналовой регуляции.

К вмешивающемуся фактору, способному снижать провоспалительную и профибротическую активность, следует отнести документированное увеличение частоты приёма статинов. Однако различий по частоте использования этих препаратов среди респондеров и нереспондеров не выявлено, что позволяет с бóльшей уверенностью связать наблюдаемые плейотропные эффекты именно с благоприятным воздействием РДН, а не с сопутствующей терапией.

Анализ взаимосвязей динамики САД-24 с клинико-лабораторными и инструментальными показателями дополняет эти наблюдения. Снижение САД-24 коррелировало со снижением ПАД-24, вариабельности САД-24, а также с увеличением суточной экскреции натрия и калия. Наиболее важными представляются отрицательные связи ΔСАД-24 с натрийурезом и калийурезом, поскольку они подтверждают участие почечных механизмов водно-электролитной регуляции в реализации антигипертензивного эффекта РДН. Также выявленная связь снижения САД-24 с уменьшением вариабельности САД-24 может отражать снижение симпатического влияния на сосудистый тонус и улучшение стабильности контроля АД.

Отсутствие значимых связей между снижением САД-24 и динамикой большинства нейрогормональных маркеров, параметров ЭхоКГ и функции почек указывает на то, что лабораторные и органопротективные эффекты РДН не полностью определяются только величиной снижения АД. Вероятно, часть изменений связана с длительной модификацией симпатической активности, натрийуреза, сосудистого ремоделирования и воспаления. В целом полученные данные позволяют рассматривать РДН не только как антигипертензивное вмешательство, но и как метод, потенциально влияющий на нейрогуморальные, воспалительные, почечные и ремоделирующие механизмы, однако эти эффекты требуют осторожной интерпретации.

4.1.3. Анализ предикторов эффективности ренальной денервации

Одной из неудовлетворённых потребностей остаётся выделение пациентов, у которых можно ожидать наиболее выраженного и устойчивого антигипертензивного ответа. По данным литературы, эффективность РДН весьма вариабельна, а в качестве возможных предикторов рассматривались исходный уровень АД, показатели СМАД, частота сердечных сокращений, признаки симпатической гиперактивации, ожирение, сахарный диабет, функция почек, артериальная жёсткость, анатомические особенности почечных артерий и приверженность терапии. При этом наиболее воспроизводимым предиктором ответа в разных исследованиях остаётся более высокий исходный уровень АД, тогда как значение остальных факторов менее однозначно [163].

Полученные нами данные согласуются с этим положением: наиболее значимым предиктором долгосрочного ответа на РДН оказался исходный уровень САД-24. Пороговое значение САД-24 ≥156 мм рт. ст. характеризовалось высокой прогностической значимостью в отношении снижения САД-24 ≥5 мм рт. ст. через 5 лет после вмешательства. Это подтверждает, что пациенты с более выраженным исходным повышением среднесуточного АД имеют больший потенциал для абсолютного снижения давления после РДН.

Дополнительное значение имела исходная вариабельность САД-24: ее более высокий уровень был связан с более выраженным снижением САД-24, а по данным ROC-анализа порог 15,5 мм рт. ст. обладал умеренной прогностической ценностью. Это может отражать вклад симпатической гиперактивации в формирование нестабильного профиля АД, поскольку в современных работах вариабельность АД, более высокая ЧСС и ортостатическая гипертензия также рассматриваются как потенциальные маркеры лучшего ответа на РДН [164].

Примечательна связь ответа на РДН с исходным калийурезом. В нашем исследовании уровень экскреции калия с мочой ≥27,2 ммоль/сут ассоциировался с антигипертензивным ответом, хотя прогностическая точность показателя была умеренной. Этот результат может указывать на возможную активацию

минералокортикоидных рецепторов в рамках вторичного альдостеронизма и нарушений электролитного обмена у пациентов, лучше отвечающих на РДН. Такая интерпретация представляется обоснованной, поскольку дисрегуляция альдостерона и его ренин-независимая гиперсекреция часто встречаются при резистентной АГ [165], достигая 58 %, и требуют целенаправленного поиска при отборе пациентов на РДН

Выявленные ассоциации с Pro-MMP-1 и CTX-1 позволяют предположить, что выраженность антигипертензивного ответа может быть связана не только с гемодинамическими характеристиками, но и с особенностями ремоделирования внеклеточного матрикса. Однако данные связи были умеренными, а большинство эхокардиографических показателей, рСКФ и исследованных биомаркеров не продемонстрировали значимой связи с динамикой САД-24. Поэтому маркеры коллагенообразования целесообразно рассматривать как дополнительные, гипотезообразующие показатели, а не как самостоятельные предикторы эффективности РДН.

Таким образом, в нашем исследовании были рассмотрены различные потенциальные предикторы эффективности РДН: показатели СМАД, биомаркеры ремоделирования, параметры функции почек и электролитного обмена, а также приверженность терапии. Наиболее убедительным предиктором долгосрочного ответа оказался исходный уровень САД-24, тогда как вариабельность САД-24 и калийурез могут рассматриваться как дополнительные факторы, отражающие гемодинамическую нестабильность, симпатическую активацию и возможный вклад минералокортикоидного механизма.

4.1.4. Динамика поражения органов-мишеней через 5 лет наблюдения

Полученные результаты свидетельствуют, что устойчивое снижение АД после РДН в отдалённом периоде не сопровождалось прогрессирующим поражением почек. Отдельного внимания заслуживает динамика рСКФ как показателя почечной безопасности РДН. В нашем исследовании через 5 лет

наблюдения отмечено умеренное снижение рСКФ: в общей группе ΔрСКФ составила −6,6 мл/мин/1,73 м², что соответствовало среднегодовому снижению −1,3 мл/мин/1,73 м²/год. Сходные темпы были зарегистрированы у респондеров и нереспондеров: −1,2 и −1,4 мл/мин/1,73 м²/год соответственно, без значимых межгрупповых различий и без случаев снижения рСКФ ≥30% или потребности в гемодиализе.

Полученные данные следует расценивать как благоприятные, поскольку среднегодовое снижение рСКФ было близко к ожидаемому возрастному снижению функции почек. В популяционных исследованиях показано, что СКФ в среднем уменьшается примерно на 1 мл/мин/1,73 м² в год, а снижение более 3 мл/мин/1,73 м²/год часто рассматривается как ускоренная потеря функции почек [166]. В то же время у пациентов с АГ темпы снижения рСКФ обычно выше: в исследовании Polonia и соавт. (2017 г.) 2,4±7,7 мл/мин/1,73 м²/год [115].

Сопоставление с данными исследований РДН также подтверждает отсутствие неблагоприятного влияния вмешательства на функцию почек. В Global SYMPLICITY Registry за 3 года после РДН снижение рСКФ составило 7,1 мл/мин/1,73 м² у пациентов без ХБП и 3,7 мл/мин/1,73 м² у пациентов с ХБП, то есть приблизительно 2,4 и 1,2 мл/мин/1,73 м²/год соответственно; при этом долгосрочных сигналов почечной безопасности выявлено не было [51]. В мета-анализе Mohammad и соавт. (2024 г.), включившем 11 проспективных исследований РДН у пациентов с ХБП и резистентной АГ, значимого ухудшения рСКФ через 6, 12 и 24 месяца также не выявлено; авторы расценили это как возможное замедление естественного прогрессирования ХБП [40].

Таким образом, несмотря на статистически значимое снижение рСКФ за 5 лет, его темпы в нашей когорте были ниже ожидаемых для пациентов с резистентной АГ, высокой частотой СД 2 типа и ХБП. Это позволяет рассматривать РДН как вмешательство с благоприятным профилем долгосрочной почечной безопасности, а отсутствие различий между респондерами и нереспондерами указывает на то, что умеренное снижение рСКФ, вероятно, в

большей степени отражает возрастные и коморбидные факторы, чем неблагоприятное влияние самой процедуры.

Со стороны сердца наиболее значимым изменением стало уменьшение толщины МЖП, преимущественно у респондеров, что может отражать частичное обратное ремоделирование миокарда на фоне длительного снижения постнагрузки. При этом значимой динамики массы ЛЖ и ФВ ЛЖ в общей группе не получено. Уменьшение толщины МЖП, измеряемой непосредственно в абсолютных значениях, может более наглядно отражать регресс гипертрофии ЛЖ, тогда как масса ЛЖ является расчётным показателем и зависит от совокупности нескольких эхокардиографических параметров.

Отсутствие снижения ФВ ЛЖ у пациентов с длительно существующей РАГ, высокой коморбидностью и высоким сердечно-сосудистым риском также имеет благоприятное значение, поскольку свидетельствует о стабильности систолической функции ЛЖ в течение 5 лет наблюдения.

Дополнительным подтверждением благоприятного гемодинамического эффекта у респондеров было выраженное снижение ОПСС, хотя межгрупповые различия не достигли статистической значимости. Снижение периферического сосудистого сопротивления уменьшает постнагрузку на ЛЖ и тем самым может способствовать частичному обратному ремоделированию миокарда. Подобная трактовка согласуется с данными Bergo K. и соавт. (2021 г.) [167], показавшими, что снижение АД после РДН у пациентов с истинной резистентной АГ сопровождалось уменьшением системного сосудистого сопротивления. Вероятной основой этого эффекта является снижение симпатического вазоконстрикторного влияния и активности РААС после воздействия на почечные симпатические нервы [168]. Вместе с тем, учитывая отсутствие статистически значимых межгрупповых различий, полученные данные следует интерпретировать как тенденцию, подтверждающую более благоприятный гемодинамический профиль респондеров.

Сходные данные получены в метаанализе 12 исследований (433 пациентов с резистентной АГ, срок наблюдения 6-12 месяцев) показал снижение толщины

МЖП в среднем на 0,78 мм (95 % ДИ -1,06; -0,49; p<0,00001), также было показано уменьшение ММ ЛЖ, улучшение ФВ ЛЖ [38].

Признаки обратного ремоделирования отмечались преимущественно у респондеров, тогда как у нереспондеров сохранялись проявления неблагоприятного сосудистого ремоделирования, включая увеличение восходящей аорты. Кроме того, у пациентов с длительно существующей РАГ на массу ЛЖ влияют не только уровень АД, но и возраст, ожирение, ХБП, СД2, активация РААС, воспаление и фиброз миокарда. Такой результат согласуется с неоднородностью литературных данных: в систематическом обзоре Wang S. и соавт. (2018 г.) [169] было показано, что в наблюдательных исследованиях РДН сопровождалась снижением индекса массы ЛЖ, однако в рандомизированных исследованиях через 12 месяцев значимых изменений по сравнению с медикаментозной терапией не выявлено. Похожие данные получены в норвежском исследовании [170]: через 6 и 24 месяца после РДН значимого снижения индекса массы ЛЖ не отмечено.

В то же время увеличение размеров восходящей аорты у нереспондеров в нашем исследовании может отражать сохранение неблагоприятного сосудистого ремоделирования при недостаточном снижении АД. При длительно существующей РАГ повышенное систолическое и пульсовое давление способствует росту жёсткости артериальной стенки, нарушению желудочково-артериального сопряжения и дилатации крупных артерий. Поэтому отсутствие выраженного антигипертензивного ответа после РДН может ограничивать её органопротективный эффект. Дополнительно на прогрессирование аортального ремоделирования могли влиять возраст, длительность АГ, атеросклероз, ХБП, СД2, однако группы исходно были сопоставимы.

Таким образом, отсутствие значимого снижения массы ЛЖ в нашем исследовании может объясняться малым объёмом выборки, неоднородностью ответа на РДН и высокой исходной тяжестью пациентов. При этом уменьшение МЖП и отсутствие ухудшения ФВ ЛЖ следует рассматривать как благоприятный

результат, указывающий на стабильность систолической функции и признаки частичного обратного ремоделирования у респондеров.

Динамика атеросклероза имела иной характер: через 5 лет наблюдения отмечено увеличение степени стенозирования сонных артерий с 39,7 ± 16,6 до 45,4 ± 19,3% (p <0,01), при отсутствии значимого увеличения частоты каротидных бляшек и только тенденции к росту количества поражённых коронарных артерий. Следует отметить, что частота ИБС через 5 лет в группах значимо не изменялась. У респондеров прогрессирование каротидного атеросклероза достигало статистической значимости, однако различий между респондерами и нереспондерами по частоте атеросклероза и числу поражённых коронарных артерий выявлено не было; также отсутствовала связь динамики атеросклероза с изменением клинического САД и САД-24.

Таким образом, через 5 лет после РДН у пациентов с резистентной АГ не выявлено признаков ухудшения почечного прогноза, а у респондеров отмечены признаки более благоприятного ремоделирования сердца. При этом прогрессирование атеросклеротических изменений, вероятно, отражает исходно высокий сердечно-сосудистый риск данной когорты, возраст, коморбидность и влияние факторов, не ограничивающихся уровнем АД. Поэтому данные о различиях между респондерами и нереспондерами по атеросклерозу следует интерпретировать осторожно, а для оценки возможного влияния РДН на атерогенез необходимы более крупные исследования с учётом липиднижающей терапии, сахарного диабета, ХБП и других факторов риска.

4.1.5. Ретроспективная оценка приверженности к терапии

Полученные данные показывают, что у большинства пациентов с резистентной АГ через 5 и более лет после РДН сохранялась средняя приверженность к антигипертензивной терапии: высокая приверженность отмечена у 29 %, средняя у 51,6 %, низкая у 19,4 % больных. Средний балл по

шкале Мориски–Грина составил 2,97 ± 1,02, что отражает умеренный уровень соблюдения терапии в данной когорте.

Оценка приверженности принципиальна при интерпретации эффекта РДН, поскольку недостаточный приём антигипертензивных препаратов является одной из причин псевдорезистентности и может влиять на оценку эффективности вмешательства. В ряде исследований РДН приверженность оценивали по наличию антигипертензивных препаратов или их метаболитов в моче/плазме. Так, в DENERHTN частичная или полная неприверженность через 6 месяцев выявлялась примерно у половины пациентов, но её частота не различалась между группами РДН и контроля; при этом дополнительное снижение АД после РДН сохранялось независимо от уровня приверженности [171]. В SPYRAL HTN-ON MED также подчёркивалось, что неполная приверженность была распространённой, несмотря на достоверное снижение АД после РДН по сравнению с sham-контролем [172]. На этом фоне полученные нами данные отражают типичную для пациентов с резистентной АГ проблему неполного соблюдения терапии, хотя использование опросника Мориски–Грина, а не биохимического контроля, следует учитывать как методическое ограничение.

Важным результатом является отсутствие значимых различий по уровню приверженности между респондерами и нереспондерами после РДН. Доля пациентов со средней/высокой приверженностью была сопоставимой в обеих группах: 83,3 % против 76,9 % соответственно; средний балл также не различался – 2,85 ± 1,41 против 2,78 ± 1,35. Это позволяет предположить, что различия в антигипертензивном ответе после РДН не могут быть объяснены только неодинаковым соблюдением медикаментозной терапии, а сама процедура, вероятно, вносит самостоятельный вклад в снижение АД.

В то же время выявленные корреляционные связи указывают, что приверженность сохраняет клиническое значение и после вмешательства. Более высокий балл по шкале Мориски–Грина был связан с более выраженным снижением САД-24, клинического САД, хотя сила этих связей была слабой. Это подчёркивает, что РДН не заменяет медикаментозную терапию, а должна

рассматриваться как дополнительный метод лечения на фоне оптимального контроля приверженности.

Ассоциации приверженности с клинико-метаболическим профилем также имеют практическое значение: более высокая приверженность была связана с большим числом антигипертензивных препаратов и более высокой рСКФ, тогда как повышение ИМТ и HbA1c со снижением приверженности. Это указывает на необходимость более активного наблюдения пациентов с метаболическими нарушениями, у которых риск недостаточного соблюдения терапии может быть выше.

Таким образом, результаты раздела подтверждают необходимость оценки приверженности при долгосрочном наблюдении после РДН. Несмотря на сопоставимый уровень приверженности у респондеров и нереспондеров, её связь с динамикой АД указывает на важность комплексного подхода: РДН может обеспечивать дополнительный антигипертензивный эффект, однако устойчивый контроль АД требует сохранения регулярной медикаментозной терапии и коррекции факторов, ухудшающих приверженность.

4.1.6. Распространённость и клинические особенности дисрегуляции альдостерона при резистентной артериальной гипертензии

В настоящее время интерес к дисрегуляции альдостерона как причине РАГ существенно возрос. Более того, всё чаще обсуждается предположение о том, что эссенциальной РАГ как таковой не существует, но есть недиагностированный первичный альдостеронизм [173]. Полученные нами результаты подтверждают значимую роль нарушений альдостеронового обмена в патогенезе РАГ. По данным литературы, биохимические признаки первичного альдостеронизма выявляются у 11–29% пациентов с РАГ, тогда как распространённость более широкого спектра ренин-независимых нарушений секреции альдостерона может быть выше. В нашем исследовании лабораторные признаки гиперальдостеронизма или дисрегуляции альдостерона были выявлены всего у 18

из 125 больных (14,4%), что ниже, чем в исследовании в Brown J.M. и соавт. (2020 г.) [165]. Однако в этой работе была более сложная методология выявления дисрегуляции альдостерона, заключающаяся в измерении альдостерона в моче у пациентов с высоким балансом натрия и с подавленным ренином, измеренным как сидя, та к лежа.

В нашей работе лишь у 2 пациентов были выявлены классические критерии первичного альдостеронизма в виде высоких значений АРС, тогда как у части больных повышение АРС имело место при нормальном уровне альдостерона, что отражает относительный альдостеронизм. У 4 больных (3%) признаки нарушенного минералокортикоидного обмена определялись только по индексам SUSPPUP, которые рассматриваются как менее консервативные критерии дисрегуляции альдостерона. Это согласуется с современными представлениями о существовании субклинических форм дисрегуляции альдостерона, не соответствующих традиционным критериям первичного альдостеронизма [174].

Невысокая частота выявления классического ПА также согласуется с данными литературы и может быть обусловлена влиянием антигипертензивной терапии на активность ренина, вариабельностью пороговых значений АРС и ограниченной доступностью подтверждающих тестов [175].

В исследовании Willenberg и соавт. (2009 г.) было показано, что индекс SUSPPUP обладает высокой чувствительностью и специфичностью в отношении выявления минералокортикоидного избытка и может использоваться как дополнительный инструмент скрининга, особенно у больных, принимающих блокаторы РААС [102]. В дальнейшем Wang и соавт. (2022 г.) подтвердили, что пациенты с первичным альдостеронизмом характеризуются более высокими значениями данного показателя по сравнению с больными без ПА [108]. В нашей работе использование индексов позволило дополнительно выявить пациентов с признаками дисрегуляции альдостерона, которые не были бы отнесены к данной категории только на основании гормональных показателей. Это подтверждает перспективность комплексного подхода к диагностике нарушений альдостеронового обмена у больных РАГ.

Интересно, что пациенты с ДРА не отличались от остальных больных по возрасту, полу, частоте сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, хронической болезни почек, уровню клинического артериального давления и объёму антигипертензивной терапии. Отсутствие выраженных клинических различий может отражать как относительно небольшую численность группы ДРА, так и наличие недиагностированных форм нарушений альдостеронового обмена среди пациентов группы без ДРА.

Наиболее выраженные различия были выявлены по данным СМАД. Пациенты с ДРА характеризовались более высокими значениями среднесуточного и дневного диастолического АД, значительно большей нагрузкой диастолическим давлением. Одновременно у них отмечались более низкие значения пульсового давления. Вероятно, эти особенности отражают преобладание объёмзависимого компонента повышения АД и относительно меньший вклад ремоделирования.

Особого внимания заслуживает отсутствие различий по уровню катехоламинов и ангиотензина II между группами. Несмотря на тесную физиологическую взаимосвязь симпатической нервной системы, ренин-ангиотензиновой системы и секреции альдостерона [176], полученные данные свидетельствуют о том, что выявленные нарушения альдостеронового статуса определялись преимущественно автономными механизмами секреции альдостерона, а не системной активацией симпатической нервной системы или циркулирующего ангиотензина II.

Известно, что альдостерон обладает не только гемодинамическими, но и плейотропными эффектами, стимулируя воспаление, оксидативный стресс, процессы коллагенообразования и фиброз органов-мишеней [177, 178]. Поэтому выявленное повышение маркера деградации коллагена I типа может отражать более активное ремоделирование внеклеточного матрикса у пациентов с нарушениями альдостеронового обмена даже при отсутствии различий по стандартным эхокардиографическим показателям.

Вопреки ожидаемым результатам, наличие ДРА не сопровождалось снижением антигипертензивной эффективности РДН. Частота респондеров,

степень снижения среднесуточного артериального давления и частота регресса гипертрофии левого желудочка через 5 лет были сопоставимы в обеих группах. Вероятно, это связано с тем, что РДН воздействует преимущественно на симпатические механизмы поддержания гипертензии, тогда как вклад автономной гиперсекреции альдостерона в формирование резистентности в нашей когорте был относительно умеренным.

С учётом отсутствия различий по исходной функции почек и антигипертензивному эффекту РДН более низкие темпы снижения рСКФ у пациентов с ДРА следует трактовать с осторожностью. Одним из возможных объяснений может служить исходно более низкое пульсовое давление у пациентов с ДРА, ассоциированное с меньшей гемодинамической нагрузкой на клубочковый аппарат почек. Однако ввиду малочисленности группы данный результат требует подтверждения в более крупных исследованиях.

Таким образом, проведённый анализ показал, что лабораторные признаки дисрегуляции альдостерона выявляются у каждого седьмого пациента с РАГ, подвергающегося ренальной денервации. Использование только традиционных критериев первичного альдостеронизма может приводить к недооценке распространённости нарушений альдостеронового обмена, тогда как дополнительное применение индексов SUSPUP и SUSPPUP позволяет расширить возможности их выявления. Полученные данные подтверждают необходимость дальнейшего изучения субклинических форм ренин-независимого альдостеронизма и их клинического значения у пациентов с РАГ.

4.2 Время нахождения САД в целевом диапазоне как новый показатель оценки эффективности РДН

В настоящей работе впервые при длительном наблюдении от 3 до 9 лет дана комплексная оценка связи времени нахождения систолического артериального давления в целевом диапазоне (ВЦД САД) после РДН у РАГ не только с нейрогормональным профилем, но и с маркерами воспаления, фиброза и

адипокиновым статусом. После РДН было зарегистрировано значимое и устойчивое снижение клинического и среднесуточного САД, что согласуется с данными длительных исследований, где антигипертензивный эффект вмешательства сохранялся через 3–10 лет наблюдения. При этом следует отметить, что большинство опубликованных ультра-долгосрочных когорт РДН остаются немногочисленными: 66 пациентов при наблюдении 8,8 ± 1,2 года и 39 пациентов при наблюдении 9,4 ± 0,7 года, описано снижение САД от -12,1 до -14,8 мм рт. ст. [33, 179].

В нашем исследовании было зарегистрировано значимое и устойчивое снижение клинического и среднесуточного САД, а среднее значение ВЦД САД составило около 29,4%, что сопоставимо с ранее опубликованными данными Global SYMPLICITY Registry, где через 3 года после РДН показатель достигал 34,9 % [42]. Клиническую значимость ВЦД подтверждают данные систематического обзора 21 исследования, в котором более высокое ВЦД ассоциировалось со снижением риска общей и сердечно-сосудистой смертности, крупных сердечно-сосудистых событий и сердечной недостаточности [26]. При этом пол-специфических особенностей ВЦД, описанных ранее в анализе SPRINT, в настоящей работе не выявлено [180].

Ключевым результатом объединённого анализа является выявление особого фенотипа больных РАГ с ВЦД САД ≥50%. Эти пациенты исходно характеризовались более выраженной нейрогормональной, провоспалительной и профибротической активацией: более высокими уровнями альдостерона, метанефринов, норметанефринов, натрийуретических пептидов, а также ИЛ-10, вчСРБ и ТИМП-1. После РДН именно в этой группе были зарегистрированы наиболее выраженные благоприятные изменения: снижение катехоламиновых метаболитов, NT-proBNP, вчСРБ, ТИМП-1 и ММР-9. Это позволяет рассматривать высокий исходный уровень нейрогормональной и фибро-воспалительной активации не только как маркер тяжести РАГ, но и как потенциальный фактор наибольшей эффективности симпатолитического вмешательства.

Это позволяет рассматривать высокий исходный уровень нейрогормональной и фибро-воспалительной активации как возможную характеристику более тяжёлого и патофизиологически неоднородного фенотипа РАГ, у которого эффекты РДН сопровождались наиболее выраженной динамикой АД и биомаркеров. Обнаруженная в настоящем исследовании связь более высокого ВЦД с исходной провоспалительной и профибротической активацией согласуется с современными представлениями о РАГ как о состоянии, ассоциированном с сосудистым воспалением, оксидативным стрессом и нарушением цитокиновых сетей [181].

Полученные данные подтверждают, что увеличение ВЦД САД после РДН связано не только с уменьшением гемодинамической нагрузки, но и с коррекцией патогенетических механизмов, лежащих в основе РАГ. В группе с ВЦД ≥25% наблюдалось существенное снижение вариабельности САД-24, которая рассматривается как маркер симпатической активности и самостоятельный фактор сердечно-сосудистого риска [86]. Кроме того, у пациентов со снижением катехоламинов после РДН среднее ВЦД САД было в 7 раз выше, чем у больных с их повышением, что дополнительно может подтверждать связь симпатолитического и антигипертензивного эффектов вмешательства.

Связь ВЦД ≥50% с более высокими исходными значениями натрийуретических пептидов и их более выраженным снижением после РДН, по сравнению с нижним и средним квартилями ВЦД, может отражать исходную гемодинамическую перегрузку и симпатоадреналовую напряжённость. Поскольку натрийуретические пептиды противодействуют ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системам [182], их динамика у пациентов с наилучшим контролем САД может свидетельствовать о комплексной разгрузке нейрогуморальных контуров регуляции АД.

С позиции воспаления наиболее важным представляется значимое снижение вчСРБ на фоне отчётливой тенденции к повышению ИЛ-10 в группах с ВЦД 25–49 % и ≥50%. Такая динамика указывает на сдвиг цитокинового баланса в сторону противовоспалительного фенотипа. Отсутствие аналогичной динамики в нижнем

квартиле ВЦД позволяет предположить, что подавление провоспалительной активности в большей степени связано с устойчивым снижением гемодинамической нагрузки, чем с самостоятельным влиянием РДН на воспаление. Таким образом, ранее описанное снижение сердечно-сосудистого риска при более высоком ВЦД может быть частично обусловлено подавлением остаточного воспаления, имеющего фундаментальное значение в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [183].

Повышение ИЛ-6 во всех группах, достигшее статистической значимости только в крайних квартилях ВЦД, требует осторожной интерпретации. С учётом отсутствия одновременного повышения ФНО-α и ИЛ-1β, а также снижения вчСРБ, этот феномен вряд ли отражает активацию классического провоспалительного каскада. Более вероятно, что увеличение ИЛ-6 в отдалённом периоде после РДН связано с его плейотропными, иммуномодулирующими, репаративными или метаболическими эффектами, включая участие в регуляции энергетического гомеостаза и миокинового пула [184].

В этой же логике следует рассматривать повышение уровня резистина в группе с наилучшим контролем АД. Несмотря на традиционное представление о резистине как о провоспалительном адипокине, его биологическая роль является контекст-зависимой. В условиях снижения вчСРБ и ТИМП-1 увеличение резистина, вероятно, не свидетельствует об усилении воспаления, а может отражать его участие в регуляции врождённого иммунного ответа и процессах обратного ремоделирования сосудистой стенки [185].

Снижение ТИМП-1 и ММР-9, хотя и с различной степенью статистической значимости, наблюдалось во всех группах, что позволяет предположить наличие у РДН антифибротического или нейромодулирующего эффекта, не полностью зависящего от длительности удержания САД в целевом диапазоне. При этом динамика ММР-9 и ТИМП-1 после РДН может иметь более широкое патофизиологическое значение, чем только отражение изменений коллагенообразования. ММР-9 участвует в ремоделировании внеклеточного матрикса, ангиогенезе, миграции иммунных клеток и активации цитокинов. В

связи с этим снижение ММР-9 после РДН, наблюдавшееся в разных группах ВЦД, может рассматриваться как возможный маркер ослабления патологического ремоделирования сосудистой стенки. Вместе с тем наиболее выраженное и статистически значимое снижение ТИМП-1 именно у пациентов с ВЦД ≥50 % указывает на дополнительное потенцирующее влияние стабильного контроля АД на торможение процессов фиброза [186]. Клиническое значение повышения ММР-2 в группе ВЦД 25–49 % остаётся неопределённым и требует проверки на большей выборке

Отдельного внимания заслуживает противоположная направленность динамики катехоламиновых метаболитов и β-адренореактивности мембран эритроцитов. Ранее было показано, что повышение β-АРМ отражает снижение числа функционально активных β-адренорецепторов мембран эритроцитов и может быть связано с длительной симпатической гиперактивацией. При этом динамика β-АРМ после РДН имеет неоднозначный характер: в ранние сроки у ответивших на вмешательство пациентов показатель снижался, тогда как через 2 года и при более длительном наблюдении отмечалось его повышение, что может отражать компенсаторную перестройку рецепторного звена в условиях изменения симпатоадреналовой регуляции после снижения АД [72]. В настоящем исследовании, несмотря на исходно более высокие уровни метанефринов и норметанефринов у пациентов с ВЦД ≥50 %, степень десенситизации β-адренорецепторов, оцениваемая по β-АРМ, была у них незначимо ниже, чем в других группах. После РДН снижение АД и уменьшение катехоламиновой нагрузки сопровождались повышением β-АРМ, что может отражать сложную реакцию рецепторного звена и центральных механизмов симпатической регуляции на подавление почечной симпатической активности. При этом интерпретация β-АРМ требует учёта влияния воспаления, окислительного стресса, метаболических нарушений, возраста, препаратов и состояния мембран эритроцитов. Это особенно важно, поскольку окислительный стресс и воспаление рассматриваются как значимые механизмы развития и поддержания АГ [187].

Отсутствие значимых изменений ренина и ангиотензина II в настоящей выборке трудно интерпретировать однозначно. Это согласуется с данными систематического обзора и метаанализа, где после РДН было отмечено снижение активности ренина плазмы, но не выявлено значимых изменений альдостерона, норэпинефрина и электролитов, что подчёркивает неоднородность нейрогормонального ответа на вмешательство [161]. Вероятно, это связано с ограниченным размером выборки, вариабельностью исходной активности ренин-ангиотензиновой системы и влиянием лекарственной терапии. Поэтому дальнейшие исследования должны включать большее число пациентов и, по возможности, использовать прямые методы оценки симпатической активности, включая микронейрографию и определение спилловера катехоламинов.

В целом результаты позволяют рассматривать ВЦД САД после РДН как интегральный клинико-патофизиологический показатель, отражающий не только качество долгосрочного контроля АД, но и глубину коррекции симпатоадреналовой, воспалительной и профибротической активации. Наиболее вероятно, что пациенты с РАГ и исходно выраженным нейрогормональным и фибро-воспалительным профилем представляют собой фенотип, наиболее чувствительный к симпатолитическому воздействию РДН. Вместе с тем, учитывая дизайн исследования и ограниченный объём выборки, полученные ассоциации не позволяют рассматривать данный профиль как установленный предиктор ответа на РДН. Его потенциальное значение для отбора кандидатов на вмешательство и персонализации лечения РАГ требует подтверждения в дальнейших проспективных исследованиях.

Исследование имеет ряд ограничений. Небольшой объём выборки мог снизить статистическую мощность анализа и затруднить интерпретацию неоднозначных изменений, включая динамику ИЛ-6, резистина, ММР-2, ренина и ангиотензина II. Отсутствие контрольной группы и ослепления повышает вероятность систематической ошибки. Оценка приверженности терапии проводилась по данным опроса и не подтверждалась токсикологическим анализом. Кроме того, в настоящем исследовании не проводилась прямая оценка

симпатической активности. С учётом сложности её измерения в дальнейших работах целесообразно сочетать биохимические маркеры с прямыми или более валидированными методами оценки автономной регуляции, включая микронейрографию, определение норадреналинового спилловера и современные функциональные подходы [97]. Также в течение длительного наблюдения нельзя полностью исключить влияние сопутствующих заболеваний, изменений их терапии, повторной РДН и использования разных типов катетеров.

Перспективными направлениями дальнейших исследований являются валидация полученных результатов на более крупной выборке, определение пороговых значений симпатоадреналовых, воспалительных, адипокиновых и фибротических маркеров, ассоциированных с длительным повышением ВЦД САД, а также отдельный анализ пациентов с СД2, ХБП и сердечной недостаточностью, поскольку эти состояния связаны с повышенной симпатической активностью. Методологически обоснованным представляется включение прямых методов оценки симпатической активности, раздельный анализ в зависимости от длительности наблюдения, типа электрода и методики выполнения РДН, а также уточнение клинического значения изменений ИЛ-6, резистина и ММР-2.

4.3 Эффективность ренальной денервации в отдельных группах пациентов

4.3.1 Отдалённые неблагоприятные события после ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией

Анализ неблагоприятных событий у больных РАГ за 5 лет и более после ренальной денервации показал относительно невысокую частоту сердечно-сосудистых исходов у данной высокорисковой категории больных. Так, среди 19 зарегистрированных летальных исходов только 3 были сердечно-сосудистыми, при этом все они были обусловлены ОНМК; случаев фатального инфаркта миокарда не выявлено. Преобладание несердечно-сосудистых причин смерти, включая онкологические заболевания, патологию лёгких, COVID-19 и

осложнения сахарного диабета, что может быть связано с высокой исходной коморбидностью обследованной когорты и развитием возраст-зависимых заболеваний.

Естественное течение РАГ характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом с частотой MACE [50]. Считается, что снижение офисного систолического АД на 10 мм рт. ст приводит к снижению MACE на 20 % (ОР 0,80; 95% ДИ 0,77; 0,83) [188]. Полученные данные согласуются с результатами крупных регистров и мета-анализов, в которых РДН ассоциировалась со снижением риска серьёзных неблагоприятных событий [189]. Следует отметить соответствие наших данным результатам Global SYMPLICITY Registry, где через 3 года после РДН не было выявлено долгосрочных сигналов небезопасности процедуры; частота смерти составила 4,1 %, сердечно-сосудистой смерти – 2,0 %, инсульта – 3,2 %, инфаркта миокарда – 2,2 % [51]. Мета-анализ Cheng и соавт. (2019 г.) показал, что РДН не увеличивала риск серьезных нежелательных явлений (ОР 1,06; 95 % ДИ 0,72–1,57; p = 0,76) [190]. Важным результатом настоящего исследования является отсутствие фатальных осложнений со стороны почек, включая терминальную почечную недостаточность, что дополнительно подтверждает отсутствие выраженного сигнала неблагоприятного влияния РДН на функцию почек в отдалённом периоде.

По данным Ионова М. В. и соавт. (2021 г.) в течение отдаленного периода наблюдения у 10 из 22 пациентов были зарегистрированы неблагоприятные сердечно-сосудистые события (время до развития ССО составило в среднем 4 ± 2,5 года после процедуры РД) и у 5 пациентов зарегистрированы онкологические заболевания (время до обнаружения 3,2 ± 1,8 года после процедуры РД) различных локализаций [20].

В нашем исследовании, в отличие от структуры смертности, среди нефатальных событий преобладали сердечно-сосудистые осложнения, преимущественно коронарная реваскуляризация. Это, вероятно, связано с исходно высоким атеросклеротическим риском пациентов с резистентной АГ. Вместе с тем высокая доля случаев с неустановленной причиной смерти

ограничивает интерпретацию результатов и подчёркивает необходимость стандартизированной регистрации причин смерти и нефатальных сердечно-сосудистых событий в долгосрочных исследованиях РДН.

4.3.2 Нефропротективные эффекты ренальной денервации у больных сахарным диабетом 2-го типа (исследование REFRAIN)

В рамках изучения нефропротективного потенциала коррекции вегетативного дисбаланса впервые оценена способность дистальной методики РДН замедлять либо предотвращать прогрессирующее снижение функции почек у пациентов с РАГ в сочетании с СД 2 типа и, в большинстве случаев, почечной дисфункцией. Данная группа представляет особый клинический интерес, поскольку сочетание РАГ, СД 2 типа и ХБП ассоциируется с высоким риском прогрессирования почечной дисфункции и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Результаты исследования REFRAIN расширяют ранее опубликованные нами данные, продемонстрировавшие сопоставимую нефропротективную эффективность дистальной РДН у больных РАГ по результатам 3-летнего наблюдения [191]. При этом в предшествующем исследовании вмешательство выполнялось с применением ренальных катетеров первого поколения Symplicity Flex.

По данным литературы, у больных СД 2 типа среднегодовое снижение СКФ достигает 3,3 ± 8,2 мл/мин/1,73 м² в год, что превышает соответствующий показатель у пациентов без СД2: 2,4 ± 7,7 мл/мин/1,73 м² в год [115].

Сходные данные, свидетельствующие о замедлении или предотвращении прогрессирования почечной дисфункции после РДН, были получены китайскими исследователями у пациентов с ХБП по результатам 6-месячного наблюдения ХБП [192]. В мета-анализе Mohammad с соавт. (2024 г.) [40] также было продемонстрировано отсутствие прогрессирующего снижения функции почек у больных резистентной АГ в сочетании с ХБП после проведения РДН. Согласно

данным глобального реестра SYMPLICITY, через 3 года после РДН в группе пациентов с ХБП по сравнению с больными без ХБП отмечалось почти в 2 раза меньшее снижение СКФ (-3,7 мл/мин/1,73 м² против -7,1 мл/мин/1,73м²) при сопоставимом снижении АД [51]. При анализе 3-летней динамики СКФ в зависимости от наличия или отсутствия СД2 в этом исследовании было выявлено незначимо более выраженное снижение СКФ у пациентов с СД2 по сравнению с больными без СД2 (-7,7 ± 18,1 мл/мин/1,73м² против -5,2 ± 15,5 мл/мин/1,73м² соответственно; p = 0,05). Указанные изменения соответствовали среднегодовому снижению СКФ на 1,2 мл/мин/1,73м² у пациентов с ХБП, на 2,4 мл/мин/1,73м² у больных без ХБП, на 2,6 мл/мин/1,73м² у пациентов с СД2 и на -1,7 мл/мин/1,73м² у больных без СД2.

Важно отметить, что отсутствие изменения СКФ имело место несмотря на выраженное снижение АД. В соответствии с этим можно было ожидать снижения СКФ у респондеров и, особенно, суперреспондеров. При достигнутом снижении 24-часового АД как минимум ожидаемое снижение СКФ по группе в целом 3,4%. Отсутствие такого снижения СКФ свидетельствует о возможном восстановлении функции почек вследствие регенерации почечных тканей на фоне улучшения кровоснабжения и уменьшения функциональной нагрузки.

Получены данные о выраженном антигипертензивном эффекте дистальной РДН. Через 12 месяцев после вмешательства отмечено снижение офисного и амбулаторного АД, включая среднесуточное САД, ДАД и пульсовое АД. Доля респондеров по снижению САД-24 ≥10 мм рт. ст. составила 63 %, при этом у 41 % пациентов снижение САД-24 превышало 20 мм рт. ст. Также было документировано выраженное снижение не только САД, ДАД, но и ПАД, а частота повышения ПАД >60 мм рт. ст. снизилась в 1,9 раза. Положительное влияние РДН на ПАД было также отмечено в глобальном регистре SYMPLICITY [52], исследовании Regina RDN [193] и мета-анализе пяти контролируемых исследований у лиц с РАГ через 6 месяцев после РДН [194]. С точки зрения органопротекции влияние на ПАД представляется достаточно важным, поскольку повышение его уровня отражает увеличение сосудистой жесткости, сопряжённое

с неблагоприятным влиянием на сердечно-сосудистые [195, 196] и почечные исходы [197, 198]. Как известно, по мере увеличения сосудистой жесткости способность артериальной стенки деформировать пульсовые колебания снижается. Поэтому микроциркуляторное русло почки начинает испытывать возросшую пульсатильную нагрузку, обусловленную трансмиссией пульсовых колебаний непосредственно на клубочки, что приводит к их баротравме [199]. Следствием пульсатильной нагрузки является гипертрофия клубочков, гиперфильтрация, сегментарный склероз клубочков и в конечном итоге нефросклероз и фиброз [197]. Таким образом стратегия управления АГ и нефропротекции должна включать контроль не только САД и ДАД, но и ПАД.

Дополнительно к этому мы документировали снижение среднесуточной, а также дневной вариабельности АД, что соответствует результатам мета-анализа Persu с колл. [200]. Предполагается, что снижение вариабельности АД может оказывать самостоятельный органопротективный эффект за счет уменьшения колебаний АД, как значимого гемодинамического фактора в патофизиологии органного повреждения. В предыдущей нашей работе у больных СД2 с РАГ после РДН было выявлено уменьшение ночной вариабельности систолического АД [201].

Значимого изменения цистатина, липокалина, альбуминурии, размеров почек по данным МРТ мы не обнаружили, что отражает стабильность структурно-функционального состояния почек. Отсутствие у подавляющего большинства пациентов ухудшения функции почек, несмотря на выраженное снижение АД и нагрузку контрастом подтверждает безопасность вмешательства, даже для лиц с исходной почечной дисфункцией.

Сведения об изменениях альбуминурии после РДН демонстрируют как замедление или даже уменьшение выраженности альбуминурии [202], так и отсутствие такого эффекта [193]. Однако в целом эти данные свидетельствуют о том, что РДН как минимум замедляет гипертензивно-опосредованное повреждение почек и в большинстве случаев предупреждает дальнейшее нарастание альбуминурии. Данные относительно влияния РДН на цистатин С

также неоднозначны [203], что может быть следствием зависимости изменения этого показателя от иных факторов, помимо функции почек. Аналогичные с нами данные об отсутствии изменения липокалина были представлены ранее Dörr с колл. [204, 205]. Стабильность размеров и объемов почек после РДН ранее была документирована Sanders с колл. [64].

Согласно нашим результатам значимой динамики РИ как в общей группе больных, так и в подгруппах с ХБП и без, а также в зависимости от выраженности снижения АД выявлено не было. Ранее нами было установлено, что РИ ПА у больных РАГ в сочетании с СД2 снижался только в случае исходного его повышения [206]. Вместе с тем отсутствие ухудшения почечного кровотока у больных с сочетанием АГ и СД2 само по себе может отражать нефропротективное влияние процедуры, реализующееся несмотря на сохранение негативного влияния метаболических факторов. Важно отметить, что по данным Al Ghorani с колл. отсутствие существенных изменений РИ ПА отмечено даже через 10 лет после РДН, несмотря на естественные процессы сосудистого старения [37]. Вместе с тем Mahfoud с колл. документировали значимое снижение РИ ПА в течение 3 и 6 месяцев после РДН [207] независимо от выраженности снижения АД. Однако в этом исследовании принимало участие всего 15 больных СД2.

Изменений глюкозы, гликированного гемоглобина нами выявлено не было. Несмотря на доклинические данные, показывающие пользу РДН в поддержании гликемического контроля посредством нескольких молекулярных механизмов, имеющиеся доказательства клинических исследований противоречивы и не подразумевают несомненного клинического улучшения параметров, связанных с гомеостазом глюкозы и инсулина [208]. Изменений метанефринов как крови так и мочи мы не обнаружили, что согласуется с данными недавнего мета-анализа [161].

По данным множественного регрессионного анализа, уровень HbA1c и ПАД оказывали независимое влияние на динамику СКФ через год после РДН.

Как известно, рост ПАД способен приводить к необратимым изменениям в почках вследствие хронической баротравмы почечных сосудов, обусловленной

передачей гемодинамических ударов на микрососудистое русло и клубочковые капилляры. При этом тоническая вазодилатация почечных артерий после ренальной денервации и снижение сосудистого сопротивления могут уменьшать способность артериальной стенки демпфировать пульсовые колебания. Это может облегчить проведение пульсовых колебаний на клубочки и усилить гемодинамическую нагрузку на патологически измененные нефроны. Аналогичные данные были получены в исследовании P.Y. Courand с соавт. (2017 г.), которые установили, что у больных с повышенной кальцификацией аорты после РДН СКФ продолжала неуклонно снижаться [209]. Согласно нашим данным, снижение СКФ имело место преимущественно у больных с ПАД менее 80 мм рт. ст. В этом патофизиологическом контексте можно предположить, что ренопротективные эффекты ренальной денервации в большей степени реализуются у пациентов с самым низким бременем сосудистой жесткости. Более того, ранее нами было показано, что исходно повышенное ПАД (более 60 мм рт. ст.) было фактором риска снижения объема паренхимы почек через год после РДН [210].

Другим предиктором нефропротективного эффекта РДН в нашем исследовании был уровень HbA1C <8%, тогда как более высокие его значения ограничивали реализацию этого эффекта. Таким образом, по мере нарастания бремени хронической гипергликемии процессы почечного повреждения во многом становятся малообратимыми. Хорошо известно, что хроническая гипергликемия сопровождается образованием конечных продуктов гликирования, окислительным стрессом, гипоксией, метаболическими и энергетическими нарушениями, чрезмерной активацией РААС и продукцией воспалительных и фиброзных факторов, включая TGF-β (трансформирующий фактор роста бета), одного из основных факторов развития почечного фиброза, что приводит к повреждению эндотелия [211]. Более того, хроническая гипергликемия активирует апоптоз эндотелиальных клеток, что приводит к разрежению капилляров, гипоксии и фиброзу [212].

Полученные нами результаты подтверждают, что полноценная нефропротекция у больных СД2 с выраженной гипергликемией нуждается в обязательном влиянии на метаболический контроль как ключевой фактор микрососудистого повреждения. Ранее была доказана эффективность ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) и финеренона в замедлении прогрессирования ХБП и снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний. Следует отметить, что наши пациенты не принимали ингибиторы SGLT2, но все они получали ингибиторы РААС. Самостоятельное значение микрососудистого повреждения в патофизиологии почечного повреждения у больных СД2 подтверждается отсутствием значимых отличий больных с уровнем HbA1c более и менее 8 % по уровню ПАД.

Таким образом, у пациентов с РАГ в сочетании с СД2 дистальная РДН сопровождается значимым снижением АД, уменьшением пульсового давления и вариабельности САД при отсутствии признаков ухудшения функции почек. Полученные данные позволяют рассматривать РДН не только как метод антигипертензивного лечения, но и как вмешательство с потенциальным нефропротективным эффектом у отдельных категорий пациентов. Наиболее вероятно, что данный эффект реализуется преимущественно у больных с меньшим бременем сосудистой жесткости и лучшим контролем углеводного обмена. В то же время небольшой объем выборки, отсутствие контрольной группы и ограниченный срок наблюдения требуют осторожной интерпретации результатов и подтверждения полученных закономерностей в более крупных проспективных исследованиях.

4.3.3 Эффект ренальной денервации у пациентов с ИБС

Полученные результаты согласуются с данными литературы о возможности обратного ремоделирования ЛЖ после РДН у пациентов с РАГ. По данным метаанализов, РДН ассоциируется со снижением массы миокарда ЛЖ и улучшением отдельных параметров сердечного ремоделирования, при этом

выраженность этих изменений не всегда полностью объясняется только снижением АД [131, 132]. Это позволяет рассматривать РДН не только как антигипертензивное вмешательство, но и как метод, потенциально влияющий на нейрогуморальные, воспалительные и фибротические механизмы поражения миокарда [38].

Действительно, возможность регресса ГЛЖ после РДН, а также снижение провоспалительной и профибротической активности были описаны и ранее [80, 213]. В ранее опубликованной работе нашей научной группы также было показано, что у пациентов с РАГ без ИМ и/или коронарной реваскуляризации в анамнезе после РДН наблюдалось уменьшение ММ ЛЖ и снижение профибротической активности, тогда как у больных с перенесенным ИМ и/или коронарной реваскуляризацией значимой динамики профибротических маркеров и параметров ГЛЖ выявлено не было [214].

Особенностью настоящего исследования является оценка динамики ММ ЛЖ и признаков фиброзного ремоделирования миокарда в зависимости от наличия ИБС. Через 2 года после РДН регресс ГЛЖ был выявлен преимущественно у пациентов без ИБС. В этой же группе отмечались значимое снижение среднесуточного САД, уменьшение уровней вчСРБ, ММП-9 и ТИМП-1, а также тенденция к снижению объёма включения контрастного вещества (ОКВ) по данным МРТ сердца. Напротив, у пациентов с ИБС значимого антигипертензивного эффекта, регресса ГЛЖ и уменьшения лабораторных маркеров воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса не наблюдалось.

Отсутствие прямой связи между снижением среднесуточного САД и уменьшением ММ ЛЖ у пациентов без ИБС указывает на то, что регресс ГЛЖ после РДН может быть обусловлен не только гемодинамической разгрузкой. В настоящем исследовании уменьшение ММ ЛЖ ассоциировалось со снижением уровней вчСРБ, ММП-9 и ТИМП-1, что подтверждает участие хронического низкоинтенсивного воспаления и нарушений обмена внеклеточного матрикса в ремоделировании миокарда при РАГ. Эти данные согласуются с представлениями

о том, что симпатическая гиперактивация способствует воспалению, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и развитию фиброза, тогда как уменьшение симпатической активности после РДН может сопровождаться антифибротическими эффектами [134].

Поскольку процессы коллагенообразования затрагивают не только миокард, но и сосудистую стенку, их подавление после РДН может способствовать улучшению механических свойств артерий, снижению пульсатильной нагрузки и более благоприятному левожелудочково-артериальному взаимодействию. Это, в свою очередь, может дополнительно способствовать регрессу ГЛЖ. Возможность влияния РДН на показатели артериальной жёсткости и поражение органов-мишеней также была показана в метаанализе [132].

Дополнительное значение имеет выявленная связь динамики ОКВ со снижением АД, ТИМП-1 и вчСРБ. ОКВ может рассматриваться как косвенный МРТ-показатель выраженности фиброзных изменений и состояния внеклеточного матрикса миокарда. Зависимость снижения ОКВ от степени снижения АД согласуется с проведёнными ранее исследованиями [215], однако связь этого показателя с уменьшением маркеров воспаления и фиброза описана в настоящей работе впервые.

Примечательно, что у больных с ИБС значимого снижения АД не наблюдалось. Вероятно, это связано с особенностями исходного клинического профиля данной группы: пациенты с ИБС были старше, чаще имели ИСАГ и характеризовались более высоким пульсовым АД, что отражает большую артериальную жёсткость и пульсатильную нагрузку на ЛЖ. Ранее было показано, что ИСАГ и высокая артериальная жёсткость ассоциируются с менее выраженным антигипертензивным ответом после РДН [216, 217]. Регресса ГЛЖ и фибротических изменений миокарда ЛЖ по данным МРТ с контрастированием в этой группе мы также не обнаружили, как и снижения сывороточной концентрации ММП-9, ТИМП-1 и вчСРБ.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о гетерогенности органопротективного эффекта РДН у пациентов с РАГ. У больных без ИБС

вмешательство сопровождалось регрессом ГЛЖ и признаками снижения воспалительной и профибротической активности. У пациентов с ИБС аналогичных изменений не выявлено, что может отражать влияние возраста, артериальной жёсткости, ИСАГ и атеросклеротического сосудистого ремоделирования на ответ после РДН.

Ограничениями исследования являются небольшой объём выборки, субанализ по наличию ИБС, отсутствие рандомизированной контрольной группы и невозможность полностью исключить влияние сопутствующей терапии и исходных межгрупповых различий. Вместе с тем использование МРТ сердца с контрастированием и одновременная оценка маркеров воспаления и коллагенообразования позволяют более комплексно охарактеризовать механизмы ремоделирования миокарда после РДН.

В целом результаты исследования позволяют предположить, что отсутствие ИБС у пациентов с РАГ ассоциируется с более выраженным антигипертензивным и органопротективным эффектом РДН через 2 года наблюдения. Регресс ГЛЖ в данной группе тесно связан с уменьшением активности хронического низкоинтенсивного воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса и не имеет прямой зависимости от степени снижения среднесуточного САД.

4.4 Телемониторинг как инструмент контроля АД

В настоящем исследовании получены новые данные сравнительной оценки двух режимов телемониторинга АД: передачи данных через мобильное приложение («МП») и роботизированного телефонного обзвона («РО») у пациентов с АГ в течение трех месяцев наблюдения. Значимого снижения клинического и среднесуточного систолического АД в общей группе и в подгруппах мы не обнаружили. Среднее количество антигипертензивных препаратов за период наблюдения также существенно не изменилось, а частота коррекции терапии была невысокой. Наши результаты согласуются с рядом

других исследований, в которых клинический эффект ТМ оказался достаточно скромным [218–220].

В исследованиях где дистанционный контроль сочетался с активной коррекцией медикаментозной терапии наблюдалось значимое снижение АД [221]. По данным метаанализа S. Grover и соавт. (2025 г.), включившего более 30 исследований, использование систем дистанционного мониторинга АД ассоциировалось со снижением систолического АД в среднем на 3-5 мм рт. ст. по сравнению со стандартным наблюдением [139]. В частности, в исследовании М.В. Ионова и соавт. (2020 г.) это различие составило почти 8 мм рт. ст., а доля пациентов с ЦУ САД достигла 75 %, что могло быть связано с более частыми дистанционными консультациями (от 1 до 11), что отражает более интенсивное взаимодействие врач-пациент и могло способствовать более выраженному антигипертензивному эффекту по сравнению с нашим исследованием [32].

Одной из вероятных причин отсутствия выраженной динамики АД в нашем исследовании может быть недостаточная длительность наблюдения, относительно небольшое число сигналов о высоком АД, а также невозможность достоверной оценки приверженности к лечению. Этот фактор может быть достаточно важным, учитывая данные о низкой приверженности к приёму препаратов, не улучшающих самочувствие пациента. В связи с этим представляется целесообразным более широкое использование мер, направленных на повышение приверженности к лечению [222, 223].

В нашем исследовании частота достижения целевого уровня АД составила 52,1%, что близко к результатам исследования Д.В. Корсунского и соавт. (2025 г.) [224], согласно которым при дистанционном мониторинге 66,1 % пациентов достигали и удерживали целевые значения АД через 8 недель наблюдения.

Важно отметить относительную стабильность контроля АД, особенно в группе «МП», в которой ВЦД САД соответствовало 73 %. Аналогичные результаты были получены в метаанализе Kalagara R. С соавт. (2022 г.) [136]. Более высокие ВЦД в группе «ТМ», чем в группе «РО» могли быть частично обусловлены более легким течением АГ (о чем косвенно свидетельствует

меньшее количество антигипертензивных препаратов), а также меньшей выраженностью сердечно-сосудистой и сопутствующей патологии, которые могут утяжелять течение АГ и снижать приверженность к терапии. Дополнительно, пациенты на «РО» имели более высокий провоспалительный статус и более выраженные нейроэндокринные нарушения в виде повышенной секреции альдостерона, что также может быть связано с большей тяжестью АГ. Более низкие значения β-АРМ пациентов группы «РО», характеризующихся более старшим возрастом, чем участники группы «МП», в целом соответствуют концепции возрастной инволюции симпатической нервной системы [225].

Несмотря на отсутствие выраженной динамики АД, в общей группе отмечено снижение базальной гликемии, β-АРМ, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-10. Это позволяет предположить, что ТМ АД может быть связан с изменениями нейровегетативных и воспалительных механизмов, вовлечённых в развитие сердечно-сосудистых осложнений. Снижение базальной гликемии ранее было показано в рамках совместного ТМ АД и гликемии [138, 226], тогда как сведений о динамике гликемии, а также других биомаркеров (β-АРМ и ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10) при изолированном ТМ АД в доступной нам литературе мы не обнаружили.

Анализ психоэмоционального статуса показал снижение уровня тревоги в общей группе, преимущественно в группе «МП», а также уменьшение выраженности депрессивных проявлений в группе «РО», что согласуется с данным Ионова М.В. и соавт. (2018 г.) [227]. Ранее было показано, что системы дистанционного мониторинга АД могут снижать уровень тревожности пациентов благодаря усилению чувства контроля над заболеванием и регулярной обратной связи с медицинским персоналом [140].

Основным предиктором снижения клинического САД в нашей работе являлся его исходный уровень более 149 мм рт. ст., что в целом соответствует данным систематического обзора Choi WS и соавт. (2020 г.) [140]. В группе «МП» респондеры дополнительно отличались от нереспондеров более высокими значениями ДАД и частоты абдоминального ожирения, что может отражать объём-зависимый механизм повышения АД.

К 8-й неделе наблюдения приверженность к ТМ АД составила 52,1 %. Характерно, что приверженность в группе «МП» была значимо выше, чем в группе «РО». Так, в группе «МП» приверженными были две трети пациентов, тогда как в группе «РО» – менее половины больных, что также в определённой степени могло быть обусловлено различиями в характеристиках группы. К их числу относится, прежде всего, более молодой возраст, при котором мотивация к новым технологиям выше, чем в старших возрастных группах. Вместе с тем по основным клиническим характеристикам приверженные и не приверженные пациенты не различались.

Проблема низкой приверженности остаётся одной из ключевых в дистанционном мониторинге хронических заболеваний. Согласно данным систематического обзора показатели удержания пациентов в программах телемониторинга варьируют от 40 до 80 % и существенно зависят от удобства используемой технологии, уровня цифровой грамотности пациентов и частоты взаимодействия с медицинским персоналом [138]. Интересные результаты были получены в исследовании А.Л. Пановой и соавт. (2025 г.), в котором телемониторинг АД осуществлялся с использованием чат-бота в мессенджере, направлявшего пациентам напоминания и опросники для передачи показателей АД дважды в сутки [228]. Такой формат сопровождался более высокой приверженностью. Так, 95% пациентов передавали данные АД более чем в половине времени наблюдения, при этом через 3 месяца снижение систолического АД составило 7,5 мм рт. ст. Таким образом, цифровые платформы с функцией регулярных напоминаний, в том числе с участием среднего медицинского персонала могут способствовать повышению приверженности дистанционному мониторингу, однако механизмы формирования высокой приверженности требуют дальнейшего изучения [229].

К ограничениям настоящего исследования относятся отсутствие рандомизации, что во многом определило различия исходных характеристик групп на «МП» и «РО» и является фактором, затрудняющим однозначную

интерпретацию полученных результатов, небольшой объём выборки и непродолжительный срок наблюдения.

Следует отметить ряд ограничений настоящего исследования. К их числу относятся отсутствие рандомизации, что во многом определило различия исходных характеристик групп на «МП» и «РО» и является фактором, затрудняющим однозначную интерпретацию полученных результатов. Дополнительными ограничениями были небольшой объём выборки и непродолжительный срок наблюдения.

Трехмесячный телемониторинг АД у пациентов с АГ, независимо от его режима, не оказывал существенного влияния на уровень АД, однако сопровождался значимым снижением уровня маркеров воспаления и вегетативного дисбаланса, улучшением состояния углеводного обмена и психоэмоционального статуса. Наиболее высокая приверженность и больший показатель ВЦД САД, а также уменьшение депрессии наблюдались при использовании мобильного приложения, чем на фоне робообзвона. Наибольший эффект ТМ АД отмечен у пациентов с клиническим САД >149 мм рт. ст.

Использование «МП» ассоциировалось с более высокими показателями ВЦД САД и приверженности телемониторингу по сравнению с «РО». Вместе с тем выявленные различия могли быть частично обусловлены более молодым возрастом пациентов и меньшей выраженностью сопутствующей патологии в группе «МП».

Несмотря на отсутствие значимой динамики АД, телемониторинг сопровождался высокой частотой достижения целевого уровня АД, снижением уровней маркеров воспаления, улучшением показателей углеводного обмена, уменьшением выраженности вегетативного дисбаланса и психоэмоциональных нарушений. Наиболее выраженный эффект наблюдался у пациентов с исходным уровнем САД более 149 мм рт. ст.

К ограничениям исследования относятся отсутствие рандомизации, небольшой объём выборки, короткий период наблюдения и отсутствие объективной оценки приверженности медикаментозной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

По результатам исследования установлено, что РДН обеспечивает устойчивый антигипертензивный эффект у пациентов с РАГ в течение длительного (более 5 лет) периода наблюдения. Продемонстрировано сохранение снижения как клинического, так и среднесуточного АД через пять лет после вмешательства. Результаты анализа взаимосвязей динамики АД и изменения комплекса лабораторно-инструментальных данных свидетельствуют о том, что к механизмам антигипертензивного эффекта РДН относятся снижение провоспалительной и профибротической активности, уменьшение сосудистой жёсткости и периферического сопротивления, а также увеличение натрийуреза с восстановлением прессорного диуреза. Кроме того, прямая корреляционная связь между снижением уровня АД и уменьшением его вариабельности свидетельствует в пользу симпатолитического механизма действия РДН. Частота ответа на вмешательство в течение 5 лет оставалась стабильной и имела место у половины больных. Закономерно, что у респондеров выраженность благоприятных изменений провоспалительной, профибротической активности и нейроэндокринной активности была выше, чем среди нереспондеров. В целом по результатам большинства пациентов ретроспективно документирована средняя приверженность лечению. Отсутствие значимых различий в приверженности терапии между респондерами и нереспондерами подтверждает, что РДН оказывает самостоятельный антигипертензивный эффект.

Одним из важных результатов исследования стало выявление факторов, ассоциированных с вероятностью достаточного антигипертензивного ответа на РДН. Ими оказались исходно повышенные значения САД-24, вариабельности САД-24 и суточной экскреции калия (как возможного проявления избыточной

минералокортикоидной активности). Полученные данные свидетельствуют о существовании определённого клинико-патофизиологического фенотипа пациента, наиболее чувствительного к симпатолитическому воздействию, и подтверждают перспективность персонализированного подхода к отбору кандидатов на проведение вмешательства. Неоднозначность изменения суточного профиля АД после РДН была обусловлена преобладанием дневного снижения АД над ночным, что приводило к парадоксальному ухудшению суточного профиля. Однако смена паттерна ночного снижения АД не сопровождалась негативными изменениями со стороны органов-мишеней.

Особое внимание в работе было уделено оценке органопротективных эффектов РДН. Установлено, что контроль АД сопровождается стабилизацией функции почек и благоприятными изменениями структуры сердца в виде уменьшения толщины МЖП. При этом выявлено, что выраженность обратного ремоделирования миокарда определяется не только степенью снижения АД, но и изменением активности воспалительных и профибротических процессов.

Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 5 лет наблюдения была невысокой. 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.

Проведена оценка эффективности РДН в селективных группах больных. Один из фрагментов работы был посвящён ретроспективному анализу дисрегуляции альдостерона и долгосрочной эффективности РДН в зависимости от наличия данного состояния, характеризующегося избыточной задержкой жидкости и повышенной активностью фибро-воспаления. Частота его выявления оказалась ниже ожидаемой (14 %), а различия эффективности РДН и отдалённых сердечно-сосудистых исходов у больных с его наличием или отсутствием не обнаружены. Полученные результаты могут отражать существующие проблемы диагностики альдостеронизма. Другим объяснением достаточной эффективности

РДН при данном состоянии может быть установленное натрийуретическое влияние процедуры.

В работе также проведена комплексная оценка влияния дистальной методики ренальной денервации на состояние почек у больных СД2, у большинства из которых имела место ХБП С3а. Несмотря на выраженное снижение АД, которое на фоне нарушения процессов ауторегуляции может уменьшать перфузионное давление почек, после процедуры было отмечено замедление темпов снижения рСКФ, которые приближались к физиологическим, что в определённой степени могло быть связано с уменьшением сосудистой жесткости. Показано, что наиболее выраженно нефропротективный потенциал в большей степени реализуется у лиц с меньшим бременем сосудистой жесткости и хронической гипергликемии.

Показано, что антигипертензивная и кардиопротективная эффективность зависит от наличия у больных РАГ ИБС, которая может ограничивать эти лечебные эффекты вмешательства вследствие сохранения пульсатильной нагрузки на миокард и стимулирующего влияния этой нагрузки на процессы субклинического воспаления.

Одним из наиболее значимых результатов исследования стало изучение ВЦД САД как нового интегрального показателя эффективности лечения. Данный показатель позволяет учитывать не только достигнутый уровень давления, но и стабильность его контроля на протяжении длительного периода времени. Установлено, что достижение более высоких значений ВЦД САД не только зависело от исходного состояния нейрогуморальной активности и профиля фибро-воспаления, но и ассоциировалось с более полным симпатолитическим, противовоспалительным и антифибротическим эффектом вмешательства. Совокупность полученных результатов подтверждает ведущую роль симпатоадреналовой активности, иммунного воспаления и фибротических изменений в патогенезе РАГ, что усиливает концептуальный подход к нейромодуляции как одному из ключевых механизмов терапевтического действия РДН.

Другая часть исследования была посвящена изучению возможностей телемониторинга артериального АД как инструмента персонализированного сопровождения пациентов с АГ. Установлено, что использование ТМ способствует улучшению контроля АД и обеспечивает высокий уровень вовлечённости пациентов в лечебный процесс. Показано, что дистанционное наблюдение обладает не только антигипертензивным, но и дополнительными эффектами, которые проявляются в уменьшении выраженности системного воспаления, коррекции вегетативного дисбаланса, улучшении углеводного обмена и психоэмоционального статуса пациентов, что может иметь значение для контроля АД. Особое значение имеют результаты сравнения различных режимов телемониторинга. Установлено, что использование мобильного приложения по сравнению с роботизированным обзвоном ассоциируется с более высокой приверженностью пациентов данному вмешательству и более устойчивым контролем систолического АД по данным его ВЦД. Полученные результаты позволяют рассматривать телемониторинг на основе мобильного приложения как предпочтительный инструмент долгосрочного сопровождения пациентов и поддержания приверженности.

Таким образом, выполненная работа позволила решить все поставленные задачи исследования и получить новые данные, касающиеся технологий персонализированного лечения больных АГ. Установлено, что РДН является эффективным и безопасным методом лечения пациентов с РАГ, обеспечивающим долговременное снижение АД и благоприятное влияние на органы-мишени. Показано, что клиническая эффективность РДН определяется не только антигипертензивным действием, но и коррекцией нейрогуморального дисбаланса, подавлением хронического воспаления и процессов фиброзирования. Продемонстрирована высокая информативность ВЦД САД как интегрального показателя эффективности лечения, отражающего полноту реализации антигипертензивных, противовоспалительных, антифибротических и органопротективных эффектов РДН. Обоснована роль ТМ АД в обеспечении длительного контроля заболевания, повышении приверженности лечению и

реализации принципов персонализированной медицины у больных АГ.

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, как возможной терапевтической мишени у больных РАГ, а также оценкой возможностей интеграции технологий телемониторинга в единую систему персонализированного ведения больных АГ.

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

АД-24 – среднесуточное артериальное давление

АГ – артериальная гипертензия

АГП – антигипертензивные препараты

АДМА – асимметричный диметиларгинин

АК – антагонисты кальция

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов

АРС – альдостерон-ренинoвое соотношение

ББ – бета-адреноблокаторы

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

ВЦД – время нахождения в целевом диапазоне

вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

ГА – гиперальдостеронизм

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДАД-24 – среднесуточное диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ДМАД – домашнее мониторирование артериального давления

ДРА – дисрегуляция альдостерона

ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВ – индекс времени

ИЛ-1β – интерлейкин 1-бета

ИЛ-6 – интерлейкин 6

ИЛ-10 – интерлейкин 10

ИМ – инфаркт миокарда

ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

КДО – конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

КСО – конечный систолический объем

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МЖП – межжелудочковая перегородка

ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка

ММП – матриксная металлопротеиназа

МП – мобильное приложение

МРТ – магнитно-резонансная томография

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

ОКВ – объем включения контрастного вещества

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

ОТ – окружность талии

ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка

ОХС – общий холестерин

ПА – первичный альдостеронизм

ПАД – пульсовое артериальное давление

ПАД-24 – среднесуточное пульсовое артериальное давление

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ППТ – площадь поверхности тела

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РАГ – резистентная артериальная гипертензия

РДН – ренальная денервация

РИ – резистивный индекс

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

РО – роботизированный обзвон

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

САД – систолическое артериальное давление

САД-24 – среднесуточное систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СД2 – сахарный диабет 2-го типа

СИ – суточный индекс

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СНС – симпатическая нервная система

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТИМП-1 – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа

ТМ – телемониторинг

ТМ АД – телемониторинг артериального давления

УЗИ – ультразвуковое исследование

УО – ударный объем

УПСС – удельное периферическое сосудистое сопротивление

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭхоКГ – эхокардиография

ACC – American College of Cardiology

AHA – American Heart Association

BNP – brain natriuretic peptide, мозговой натрийуретический пептид

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CTX-1 – С-концевой телопептид коллагена I типа

CICP – С-концевой пропептид проколлагена I типа

EAS – European Atherosclerosis Society

EIA – enzyme immunoassay, иммуноферментный анализ

ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay, твердофазный иммуноферментный анализ

ESC – European Society of Cardiology

ESH – European Society of Hypertension

HADS-A – подшкала тревоги Hospital Anxiety and Depression Scale

HADS-D – подшкала депрессии Hospital Anxiety and Depression Scale

HbA1c – гликированный гемоглобин

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes

MMP – matrix metalloproteinase, матриксная металлопротеиназа

MoCA – Montreal Cognitive Assessment, Монреальская шкала когнитивной оценки

NASCET – North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов

NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида

NYHA – New York Heart Association

Pro-MMP-1 – проматриксная металлопротеиназа-1

ROC – receiver operating characteristic

SUSPUP – расчетный индекс минералокортикоидного избытка на основании соотношения натрия и калия в сыворотке крови и моче

SUSPPUP – расчетный индекс минералокортикоидного избытка с учетом квадрата концентрации калия сыворотки крови

TTR – time in target range, время нахождения в целевом диапазоне

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension / B. Zhou, P. Perel, G.A. Mensah [et al.] // Nature Reviews Cardiology. – 2021. – Vol. 18, No. 11. – P. 785–802.

2. Fuchs, F. D. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease / F. D. Fuchs, P. K. Whelton // Hypertension. – 2020. – Vol. 75, No. 2. – P. 285–292.

3. Burnier, M. Hypertension as Cardiovascular Risk Factor in Chronic Kidney Disease / M. Burnier, A. Damianaki // Circulation Research. – 2023. – Vol. 132, No. 8. – P. 1050–1063.

4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants / NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) // The Lancet. – 2021. – Vol. 398, No. 10304. – P. 957–980.

5. Артериальная гипертония в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространённости, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3 / Ю. А. Баланова, О. М. Драпкина, В. А. Куценко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 8S. – Ст. 3785.

6. The Global Burden of Resistant Hypertension and Potential Treatment Options / G. Buso, C. Agabiti-Rosei, M. Lemoli [et al.] // European Cardiology Review. – 2024. – Vol. 19. – Art. e07.

7. Resistant Hypertension: Novel Insights / G. Lamirault, M. Artifoni, M. Y. Daniel [et al.] // Current Hypertension Reviews. – 2020. – Vol. 16, No. 1. – P. 61–72.

8. Chan, R. J. Revisiting resistant hypertension: a comprehensive review / R. J. Chan, W. Helmeczi, S. S. Hiremath // Internal Medicine Journal. – 2023. – Vol. 53, No. 10. – P. 1739–1751.

9. Resistant hypertension and target organ damage / M. L. Muiesan, M. Salvetti, D. Rizzoni [et al.] // Hypertension Research. – 2013. – Vol. 36, No. 6. – P. 485–491.

10. Sympathetic Overactivation in the Resistant Hypertensive Phenotype: A Meta-Analysis of Published Studies / G. Grassi, F. Quarti-Trevano, C. Cuspidi [et al.] // Hypertension. – 2025. – Vol. 82, No. 8. – P. 1346–1354.

11. Role of the Sympathetic Nervous System and Its Modulation in Renal Hypertension / Y. Sata, G.A. Head, K. Denton [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2018. – Vol. 5. – Art. 82.

12. Durante, A. Systemic and Cardiac Microvascular Dysfunction in Hypertension / A. Durante, A. Mazzapicchi, M. Baiardo Redaelli // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25, No. 24. – Art. 13294.

13. Humphrey, J. D. Mechanisms of Vascular Remodeling in Hypertension / J. D. Humphrey // American Journal of Hypertension. – 2021. – Vol. 34, No. 5. – P. 432–441.

14. Effects of Renal Denervation on Sympathetic Nerve Traffic and Correlates in Drug-Resistant and Uncontrolled Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Biffi, R. Dell'Oro, F. Quarti-Trevano [et al.] // Hypertension. – 2023. – Vol. 80, No. 3. – P. 659–667.

15. Efficacy and Safety of Catheter-Based Renal Denervation for Patients with Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis / X. Chen, J. Meng, Q. Zhou [et al.] // The Journal of Clinical Hypertension. – 2025. – Vol. 27, No. 6. – Art. e70080.

16. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 9. – Ст. 6117.

17. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO) / J. W. McEvoy, C.P. McCarthy, R.M. Bruno [et al.] // European Heart Journal. – 2024. – Vol. 45, No. 38. – P. 3912–4018.

18. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / D. W. Jones, K. C. Ferdinand, S. J. Taler [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2025. – Vol. 86, No. 18. – P. 1567–1678.

19. Ренальная денервация при резистентной артериальной гипертензии: результаты 5-летнего наблюдения / П. В. Глыбочко, А. А. Светанкова, А. В. Родионов [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 9. – С. 88–91.

20. Результаты длительного проспективного наблюдения пациентов с резистентной артериальной гипертензией, прошедших процедуру радиочастотной аблации симпатических почечных нервов / М. В. Ионов, И. В. Емельянов, Ю. С. Юдина [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2021. – Т. 27, № 3. – С. 318–332.

21. Prognostic Importance of Resistant Hypertension in Patients with Type 2 Diabetes: The Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study / C. R. L. Cardoso, N. C. Leite, G. Bacan [et al.] // Diabetes Care. – 2020. – Vol. 43, No. 1. – P. 219–227.

22. Hypertension-Induced Renal Injury: From Pathophysiology to Therapeutic Perspectives / N. Zhou, S.Y. Zhong, P. Gao [et al.] // Biomedicines. – 2026. – Vol. 14, No. 3. – Art. 595.

23. Chronic kidney disease and incident apparent treatment-resistant hypertension among blacks: Data from the Jackson Heart Study / R. M. Tanner, D. Shimbo, M. R. Irvin [et al.] // The Journal of Clinical Hypertension. – 2017. – Vol. 19, No. 11. – P. 1117–1124.

24. Prevalence of Apparent Treatment-Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease in Two Large US Health Care Systems / J. An, M. Kurella Tamura, M. C. Odden [et al.] // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2022. – Vol. 17, No. 10. – P. 1457–1466.

25. Blood Pressure Time in Target Range and its Impact on Clinical Outcomes / A. Al-Dalakta, C. Tabaja, I. Motairek [et al.] // Current Cardiology Reports. – 2024. – Vol. 26, No. 10. – P. 1145–1151.

26. Time in Target Range for Blood Pressure and Adverse Health Outcomes: A Systematic Review / H. Wang, J. Song, Z. Liu, [et al.] // Hypertension. – 2025. – Vol. 82, No. 3. – P. 419–431.

27. The Impact of Time-in-Target Range for Systolic Blood Pressure on Left Ventricular Hypertrophy / J. Wang, W. Li, M. Gui [et al.] // American Journal of Hypertension. – 2025. – Vol. 38, No. 12. – P. 1068–1075.

28. Systolic Blood Pressure Time in Target Range and Acute Kidney Injury in Patients with Hypertension / W.-H. Chen, C. Yang, Y.-T. Chen [et al.] // Hypertension. – 2025. – Vol. 82, No. 12. – P. 2218–2226.

29. Systolic Blood Pressure Time in Target Range and Cardiovascular Outcomes in Patients with Hypertension / N. Fatani, D. L. Dixon, B. W. Van Tassell [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2021. – Vol. 77, No. 10. – P. 1290–1299.

30. Catheter-based ultrasound renal denervation in patients with resistant hypertension: the randomized, controlled REQUIRE trial / K. Kario, Y. Yokoi, K. Okamura [et al.] // Hypertension Research. – 2022. – Vol. 45, No. 2. – P. 221–231.

31. Impact of mHealth Chronic Disease Management on Treatment Adherence and Patient Outcomes: A Systematic Review / S. Hamine, E. Gerth-Guyette, D. Faulx, [et al.] // Journal of Medical Internet Research. – 2015. – Vol. 17, No. 2. – Art. e52.

32. Оценка клинической эффективности телемониторирования артериального давления и дистанционного консультирования у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией / М. В. Ионов, О. В. Жукова, Н. Э. Звартау [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 1. – С. 49–55.

33. Long-Term Blood Pressure Reductions Following Catheter-Based Renal Denervation: A Systematic Review and Meta-Analysis / G. Sesa-Ashton, J. M. Nolde, I. Muente [et al.] // Hypertension. – 2024. – Vol. 81, No. 6. – P. e63–e70.

34. Effects of Catheter-Based Renal Denervation in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis / D. Vukadinović, L. Lauder, D. E. Kandzari [et al.] // Circulation. – 2024. – Vol. 150, No. 20. – P. 1599–1611.

35. Renal Denervation in High-Risk Patients with Hypertension / F. Mahfoud, G. Mancia, R. Schmieder [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – Vol. 75, No. 23. – P. 2879–2888.

36. Ogoyama, Y. Differences in the effectiveness and safety of different renal denervation devices / Y. Ogoyama, K. Kario // Hypertension Research. – 2024. – Vol. 47, No. 10. – P. 2678–2684.

37. Ultra-long-term efficacy and safety of catheter-based renal denervation in resistant hypertension: 10-year follow-up outcomes / H. Al Ghorani, S. Kulenthiran, L. Lauder [et al.] // Clinical Research in Cardiology. – 2024. – Vol. 113, No. 10. – P. 1384–1392.

38. Impact of renal denervation on cardiac remodeling in resistant hypertension: A meta-analysis / L. Xie, Y. Li, S. Luo, [et al.] // Clinical Cardiology. – 2024. – Vol. 47, No. 2. – Art. e24222.

39. Влияние ренальной денервации на диастолическую функцию левого желудочка у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / М. А. Манукян [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 38, № 3. – С. 201–208.

40. Effects of renal denervation on kidney function in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / A. A. Mohammad, K. Nawar, O. Binks [et al.] // Journal of Human Hypertension. – 2024. – Vol. 38, No. 1. – P. 29–44.

41. Patient-Specific Factors Predicting Renal Denervation Response in Patients with Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis / X. Hu, G. Z. Liao, J. W. Wang [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2024. – Vol. 13, No. 14. – Art. e034915.

42. Cardiovascular Risk Reduction After Renal Denervation According to Time in Therapeutic Systolic Blood Pressure Range / F. Mahfoud, G. Z. Liao, J. W. Wang [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2022. – Vol. 80, No. 20. – P. 1871–1880.

43. Sympathoexcitation and impaired arterial baroreflex sensitivity are linked to vascular inflammation in individuals with elevated resting blood pressure / I. T. Fonkoue, N.-A. Le, M. L. Kankam, [et al.] // Physiological Reports. – 2019. – Vol. 7, No. 7. – Art. e14057.

44. Efficacy and cost-effectiveness of digital health interventions in improving hypertensive outcomes among patients with uncontrolled hypertension: A systematic review / S. Sukpattanasrikul, N. Singha-Dong, Y. Sitthimongkol [et al.] // International Journal of Nursing Sciences. – 2025. – Vol. 12, No. 3. – P. 225–232.

45. Артериальная гипертензия: современное состояние проблемы в России и в мире. Обзор литературы. Часть I / М. А. Исмаилова, А. Д. Афанасьева, Е. В. Гарбузова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2024. – Т. 30, № 3. – С. 238–247.

46. The global prevalence of uncontrolled hypertension: a systematic review and meta-analysis / Z. Cheraghi, B. Azmi-Naei, P. Cheraghi [et al.] // BMC Public Health. – 2025. – Vol. 25. – Art. 4259.

47. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients / J. J. Noubiap, J. R. Nansseu, U. F. Nyaga [et al.] // Heart. – 2019. – Vol. 105, No. 2. – P. 98–105.

48. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association / R. M. Carey, D. A. Calhoun, G. L. Bakris [et al.] // Hypertension. – 2018. – Vol. 72, No. 5. – P. e53–e90.

49. Treatment-Resistant Hypertension and the Incidence of Cardiovascular Disease and End-Stage Renal Disease / P. Muntner, B. R. Davis, W. C. Cushman [et al.] // Hypertension. – 2014. – Vol. 64, No. 5. – P. 1012–1021.

50. Apparent treatment-resistant hypertension associated lifetime cardiovascular risk in a longitudinal national registry / J. E. Ebinger, A. Kauko, FinnGen [et al.] // European Journal of Preventive Cardiology. – 2023. – Vol. 30, No. 10. – P. 960–968.

51. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPLICITY Registry / F. Mahfoud, M. Böhm, R. Schmieder, [et al.] // European Heart Journal. – 2019. – Vol. 40, No. 42. – P. 3474–3482.

52. Renal denervation in patients with versus without chronic kidney disease: results from the Global SYMPLICITY Registry with follow-up data of 3 years / C. Ott, F. Mahfoud, G. Mancia [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2022. – Vol. 37, No. 2. – P. 304–310.

53. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial / F. Mahfoud, D. E. Kandzari, K. Kario [et al.] // The Lancet. – 2022. – Vol. 399, No. 10333. – P. 1401–1410.

54. Renal denervation in hypertensive patients with renal impairment: ultra-long-term follow-up study / L. Wang, C. Li, M. Wang [et al.] // European Heart Journal. – 2025. – Vol. 46, Suppl. 1. – Art. ehaf784.3402.

55. Long-Term, Patient-Level Analysis of Radiofrequency Renal Denervation in the SYMPLICITY Clinical Trial Program / F. Mahfoud, R. R. Townsend, D. E. Kandzari [et al.] // JACC: Advances. – 2025. – Vol. 4, No. 3. – Art. 101606.

56. Nephroprotective effect of RD according to 5-year follow-up / N. Ryumshina [et al.] // Journal of Hypertension. – 2022. – Vol. 40, Suppl. 1. – Art. e238.

57. Malpas, S. C. Sympathetic Nervous System Overactivity and Its Role in the Development of Cardiovascular Disease / S. C. Malpas // Physiological Reviews. – 2010. – Vol. 90, No. 2. – P. 513–557.

58. Sympathetic Nervous System and Atherosclerosis / Y. Wang, J. Anesi, M. C. Maier [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, No. 17. – Art. 13132.

59. Targeting mitochondria-inflammation circle by renal denervation reduces atheroprone endothelial phenotypes and atherosclerosis / Z. Li, Q. Li, L. Wang [et al.] // Redox Biology. – 2021. – Vol. 47. – Art. 102156.

60. Renal denervation mitigates atherosclerosis in ApoE-/- mice via the suppression of inflammation / H. Chen, R. Wang, F. Xu [et al.] // American Journal of Translational Research. – 2020. – Vol. 12, No. 9. – P. 5362–5380.

61. Renal denervation restores biomechanics of carotid arteries in a rat model of hypertension / A. Gkousioudi, M. Razzoli, J. D. Moreira [et al.] // Scientific Reports. – 2024. – Vol. 14, No. 1. – Art. 495.

62. Renal Denervation Prevents Heart Failure Progression Via Inhibition of the Renin-Angiotensin System / T. E. Sharp 3rd, D. J. Polhemus, Z. Li [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – Vol. 72, No. 21. – P. 2609–2621.

63. Effect of renal denervation on the lipid profile in patients with or without coronary artery disease / V. Bytyqi, D. Kannenkeril, K. Striepe [et al.] // Clinical Research in Cardiology. – 2026. – Vol. 115, No. 2. – P. 347–356.

64. Renal artery and parenchymal changes after renal denervation: assessment by magnetic resonance angiography / M. F. Sanders, van P. J. Doormaal, M. M. A. Beeftink [et al.] // European Radiology. – 2017. – Vol. 27, No. 9. – P. 3934–3941.

65. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients with Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis / G. F. Salles, G. Reboldi, R. H. Fagard [et al.] // Hypertension. – 2016. – Vol. 67, No. 4. – P. 693–700.

66. Nighttime dipping status and risk of cardiovascular events in patients with untreated hypertension: A systematic review and meta-analysis / M. Gavriilaki, P. Anyfanti, B. Nikolaidou [et al.] // Journal of Clinical Hypertension. – 2020. – Vol. 22, No. 11. – P. 1951–1959.

67. Twenty-Four-Hour Blood Pressure Monitoring to Predict and Assess Impact of Renal Denervation / P. Gosse, A. Cremer, H. Pereira [et al.] // Hypertension. – 2017. – Vol. 69, No. 3. – P. 494–500.

68. Влияние ренальной денервации на показатели суточного профиля артериального давления у пациентов с резистентной гипертензией / Т. Ю. Чичкова, С. Е. Мамчур, М. П. Романова [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2019. – Т. 4, № 4. – С. 78–88.

69. Ambulatory Blood Pressure Changes After Renal Sympathetic Denervation in Patients with Resistant Hypertension / F. Mahfoud, C. Ukena, R. E. Schmieder [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol. 128, No. 2. – P. 132–140.

70. Changes in 24-Hour Patterns of Blood Pressure in Hypertension Following Renal Denervation Therapy / K. Kario, M. A. Weber, F. Mahfoud [et al.] // Hypertension. – 2019. – Vol. 74, No. 2. – P. 244–249.

71. Predicting Renal Denervation Response in Resistant High Blood Pressure by Arterial Stiffness Assessment: A Systematic Review / A. Burlacu, C. Brinza, M. Floria [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11, No. 16. – Art. 4837.

72. Пятилетняя динамика антигипертензивного эффекта и адренореактивности эритроцитов после радиочастотной симпатической денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертонией / Т. Ю. Реброва, А. Ю.

Фальковская, С. А. Афанасьев [и др.] // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 9. – С. 757–762.

73. Adherence to Antihypertensive Medication in Treatment-Resistant Hypertension Undergoing Renal Denervation / R. E. Schmieder, C. Ott, A. Schmid [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2016. – Vol. 5, No. 2. – Art. e002343.

74. Blood pressure reductions following catheter-based renal denervation are not related to improvements in adherence to antihypertensive drugs measured by urine/plasma toxicological analysis / S. Ewen, M. R. Meyer, B. Cremers [et al.] // Clinical Research in Cardiology. – 2015. – Vol. 104, No. 12. – P. 1097–1105.

75. Screening for non-adherence to antihypertensive treatment as a part of the diagnostic pathway to renal denervation / P. Patel, P. K. Gupta, C. M. White [et al.] // Journal of Human Hypertension. – 2016. – Vol. 30, No. 6. – P. 368–373.

76. Renal Denervation Reduces Monocyte Activation and Monocyte-Platelet Aggregate Formation: An Anti-Inflammatory Effect Relevant for Cardiovascular Risk / M. T. K. Zaldivia, J. Rivera, D. Hering [et al.] // Hypertension. – 2017. – Vol. 69, No. 2. – P. 323–331.

77. Renal Denervation Attenuates Multi-Organ Fibrosis and Improves Vascular Remodeling in Rats with Transverse Aortic Constriction Induced Cardiomyopathy / K. Wang, D. Lu, B. Zhang [et al.] // Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology. – 2016. – Vol. 40. – P. 465–476.

78. Renal denervation reduces atrial remodeling in hypertensive rats with metabolic syndrome / S.-R. Selejan, D. Linz, M. Mauz [et al.] // Basic Research in Cardiology. – 2022. – Vol. 117, No. 1. – Art. 36.

79. Особенности динамики артериального давления и провоспалительных маркеров после ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и различным течением коронарного атеросклероза / И. В. Зюбанова, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – Т. 35, № 1. – С. 28–37.

80. Положительные эффекты ренальной денервации на маркеры воспаления и массу левого желудочка. Результаты 24-месячного наблюдения / Е. С. Ситкова, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 2. – Ст. 2678.

81. Влияние ренальной денервации на уровень адипокинов и провоспалительный статус у больных резистентной артериальной гипертонией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа / А. Ю. Фальковская, В. Ф. Мордовии, С. Е. Пекарский [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – Т. 34, № 4. – С. 118–127.

82. Randomized Blinded Placebo-Controlled Trials of Renal Sympathetic Denervation for Hypertension: A Meta-Analysis / Y. Ahmad, C. Kane, A. D. Arnold [et al.] // Cardiovascular Revascularization Medicine. – 2022. – Vol. 34. – P. 112–118.

83. Renal Denervation for the Treatment of Hypertension: A Scientific Statement from the American Heart Association / J. L. Cluett, O. Blazek, A. L. Brown [et al.] // Hypertension. – 2024. – Vol. 81, No. 10. – P. e135–e148.

84. Review and meta-analysis of renal artery damage following percutaneous renal denervation with radiofrequency renal artery ablation / R. R. Townsend, A. Walton, D. A. Hettrick [et al.] // EuroIntervention. – 2020. – Vol. 16, No. 1. – P. 89–96.

85. Ten-year follow-up of very-high risk hypertensive patients undergoing renal sympathetic denervation / L. Wang, C. Li, Z. Li [et al.] // Journal of Hypertension. – 2024. – Vol. 42, No. 5. – P. 801–808.

86. Blood pressure variability: its relevance for cardiovascular homeostasis and cardiovascular diseases / G. Parati, C. Torlasco, M. Pengo [et al.] // Hypertension Research. – 2020. – Vol. 43, No. 7. – P. 609–620.

87. Blood pressure time at target and its prognostic value for cardiovascular outcomes: a scoping review / W. Li, S. R. Gnanenthiran, A. E. Schutte [et al.] // Hypertension Research. – 2024. – Vol. 47, No. 9. – P. 2337–2350.

88. Time in target range for systolic blood pressure and glucose with cardiovascular disease and all-cause mortality risks / Y. Zhang, X. Tian, Q. Xu [et al.] // Hypertension Research. – 2025. – Vol. 48, No. 1. – P. 256–272.

89. Indicator of blood pressure control “time in target range” and left ventricle hypertrophy in a 12-year follow-up of population cohort / A. Ryabikov [et al.] // Journal of Hypertension. – 2025. – Vol. 43, Suppl. 1. – Art. e71.

90. Связь между временем нахождения в целевом диапазоне клинического систолического артериального давления и регрессом индекса массы миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией / М. В. Ионов, И. В. Емельянов, Ю. С. Юдина [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2025. – Т. 31, № 6. – С. 497–507.

91. Long-Term Systolic Blood Pressure Time in Target Range and Cardiovascular Disease in Individuals with Hypertension / Z. Huo, S. Wu, L. Li [et al.] // JACC: Advances. – 2025. – Vol. 4, No. 6. – Art. 101702.

92. The sympathetic nervous system in the 21st century: Neuroimmune interactions in metabolic homeostasis and obesity / N. Martinez-Sanchez, O. Sweeney, D. Sidarta-Oliveira [et al.] // Neuron. – 2022. – Vol. 110, No. 21. – P. 3597–3626.

93. Combined effect of time in target range and variability of systolic blood pressure on cardiovascular outcomes and mortality in patients with hypertension: A prospective cohort study / Z. Feng, Y. Li, C. Wang [et al.] // The Journal of Clinical Hypertension. – 2024. – Vol. 26, No. 6. – P. 714–723.

94. Esler, M. D. Sympathetic Pathophysiology in Hypertension Origins: The Path to Renal Denervation / M. D. Esler, J. W. Osborn, M. P. Schlaich // Hypertension. – 2024. – Vol. 81, No. 6. – P. 1194–1205.

95. Immune and inflammatory mechanisms in hypertension / T. J. Guzik, R. Nosalski, P. Maffia [et al.] // Nature Reviews Cardiology. – 2024. – Vol. 21, No. 6. – P. 396–416.

96. Литвинова, М. С. Ремоделирование миокарда и фактор роста фибробластов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией / М. С. Литвинова, Л. А. Хаишева, С. В. Шлык // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 4S. – Ст. 5056.

97. Renal autonomic dynamics in hypertension: how can we evaluate sympathetic activity for renal denervation? / T. Kusayama, Y. Nagamori, K. Takeuchi [et al.] // Hypertension Research. – 2024. – Vol. 47, No. 10. – P. 2685–2692.

98. Стрюк, Р. И. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система / Р. И. Стрюк, И. Г. Длусская. – М. : Медицина, 2003. – 157 с.

99. Особенности бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / М. А. Манукян, А. Ю. Фальковская, В. Ф. Мордовин [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т. 37, № 3. – С. 98–107.

100. Prevalence of primary aldosteronism and association with cardiovascular complications in patients with resistant and refractory hypertension / M. Parasiliti-Caprino, C. Lopez, N. Prencipe [et al.] // Journal of Hypertension. – 2020. – Vol. 38, No. 9. – P. 1841–1848.

101. Screening Rates for Primary Aldosteronism in Resistant Hypertension / G. Jaffe, Z. Gray, G. Krishnan [et al.] // Hypertension. – 2020. – Vol. 75, No. 3. – P. 650–659.

102. The serum sodium to urinary sodium to (serum potassium)2 to urinary potassium (SUSPPUP) ratio in patients with primary aldosteronism / H. S. Willenberg, C. Kolentini, M. Quinkler [et al.] // European Journal of Clinical Investigation. – 2009. – Vol. 39, No. 1. – P. 43–50.

103. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies / B. Williams, T. M. MacDonald, S. V. Morant [et al.] // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2018. – Vol. 6, No. 6. – P. 464–475.

104. Calhoun, D. A. Fluid retention, aldosterone excess, and treatment of resistant hypertension / D. A. Calhoun // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2018. – Vol. 6, No. 6. – P. 431–433.

105. Bomback, A. S. The incidence and implications of aldosterone breakthrough / A. S. Bomback, P. J. Klemmer // Nature Clinical Practice Nephrology. – 2007. – Vol. 3, No. 9. – P. 486–492.

106. Clinical determinants and prognostic implications of renin and aldosterone in patients with symptomatic heart failure / M. Kobayashi, S. Stienen, J. M. Ter Maaten [et al.] // ESC Heart Failure. – 2020. – Vol. 7, No. 3. – P. 953–963.

107. Azizi, M. Decreasing the Effects of Aldosterone in Resistant Hypertension - A Success Story / M. Azizi // The New England Journal of Medicine. – 2023. – Vol. 388, No. 5. – P. 461–463.

108. The Features of 24-Hour Urine and Paired Serum Electrolytes in Hypertensive Patients with Primary Aldosteronism / M. Wang, L. Cai, Q. Luo [et al.] // American Journal of Hypertension. – 2022. – Vol. 35, No. 5. – P. 478–479.

109. Зюбанова, И. В. Изменение концентраций ренина и альдостерона в зависимости от динамики артериального давления в отдаленные сроки после ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией / И. В. Зюбанова, В. Ф. Мордовин // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2017. – Т. 32, № 1. – С. 19–23.

110. An update on the global disparities in kidney disease burden and care across world countries and regions / A. K. Bello, I. G. Okpechi, A. Levin [et al.] // The Lancet Global Health. – 2024. – Vol. 12, No. 3. – P. e382–e395.

111. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus / A. Francis, M. N. Harhay, A. C. M. Ong [et al.] // Nature Reviews Nephrology. – 2024. – Vol. 20, No. 7. – P. 473–485.

112. Ruilope, L. M. Hypertension and the kidney: an update / L. M. Ruilope, A. Ortiz, G. Ruiz-Hurtado // European Heart Journal. – 2024. – Vol. 45, No. 17. – P. 1497–1499.

113. Kovesdy, C. P. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022 / C. P. Kovesdy // Kidney International Supplements. – 2022. – Vol. 12, No. 1. – P. 7–11.

114. Prevalence and Prognostic Significance of Apparent Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease / G. Thomas, D. Xie, H.-Y. Chen [et al.] // Hypertension. – 2016. – Vol. 67, No. 2. – P. 387–396.

115. Annual deterioration of renal function in hypertensive patients with and without diabetes / J. Polonia, A. Azevedo, M. Monte [et al.] // Vascular Health and Risk Management. – 2017. – Vol. 13. – P. 231–237.

116. Sympathetic nerve traffic overactivity in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / G. Grassi, A. Biffi, G. Seravalle [et al.] // Journal of Hypertension. – 2021. – Vol. 39, No. 3. – P. 408–416.

117. Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Sympathetic Neural Mechanisms in Hypertension / R. J. Huggett, E. M. Scott, S. G. Gilbey, [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 108, No. 25. – P. 3097–3101.

118. Blood pressure reduction after renal denervation in patients with or without chronic kidney disease / M. Günes-Altan, A. Schmid, C. Ott [et al.] // Clinical Kidney Journal. – 2024. – Vol. 17, No. 1. – Art. sfad237.

119. Renal denervation in moderate to severe CKD / D. Hering, F. Mahfoud, A. S. Walton [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology. – 2012. – Vol. 23, No. 7. – P. 1250–1257.

120. Insights on safety and efficacy of renal artery denervation for uncontrolled-resistant hypertension in a high-risk population with chronic kidney disease: first Italian real-world experience / F. Marin, S. Fezzi, A. Gambaro [et al.] // Journal of Nephrology. – 2021. – Vol. 34, No. 5. – P. 1445–1455.

121. Effects of renal denervation on blood pressure in hypertensive patients with end-stage renal disease: a single centre experience / C. Ott, A. Schmid, T. Ditting [et al.] // Clinical and Experimental Nephrology. – 2019. – Vol. 23, No. 6. – P. 749–755.

122. Renal denervation in patients with end-stage renal disease and resistant hypertension on long-term haemodialysis / F. Scalise, A. Sole, G. Singh [et al.] // Journal of Hypertension. – 2020. – Vol. 38, No. 5. – P. 936–942.

123. Schmieder, R. E. Renal denervation in patients with chronic kidney disease: current evidence and future perspectives / R. E. Schmieder // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2023. – Vol. 38, No. 5. – P. 1089–1096.

124. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review / J. A. Chirinos, P. Segers, T. Hughes [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Vol. 74, No. 9. – P. 1237–1263.

125. Эффективность и безопасность ренальной денервации у коморбидных пациентов с резистентной артериальной гипертензией: результаты двухлетнего наблюдения / Н. А. Араблинский, Д. А. Фещенко, Ф. Б. Шукуров [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, № 3. – Ст. 4326.

126. Отдаленные результаты применения ренальной денервации в лечении коморбидных пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и атеросклерозом коронарных артерий / Н. А. Араблинский, Д. А. Фещенко, Б. А. Руденко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 9. – Ст. 3706.

127. Effects of renal denervation on cardiac function after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction / J.-Q. Gao, Y. L. Xu, J. Ye [et al.] // Heliyon. – 2023. – Vol. 9, No. 7. – Art. e17591.

128. Age-dependent implications of left ventricular hypertrophy regression in patients with hypertension / H.-W. Chu, I. C. Hwang, H. M. Kim [et al.] // Hypertension Research. – 2024. – Vol. 47, No. 5. – P. 1144–1156.

129. Prognostic implication of left ventricular hypertrophy regression after antihypertensive therapy in patients with hypertension / H. M. Kim, I. C. Hwang, H. M. Choi [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2022. – Vol. 9. – Art. 1082008.

130. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy / M. P. Schlaich, D. M. Kaye, E. Lambert [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 108, No. 5. – P. 560–565.

131. Reductions of left ventricular mass and atrial size following renal denervation: a meta-analysis / D. Lu, K. Wang, Q. Liu [et al.] // Clinical Research in Cardiology. – 2016. – Vol. 105, No. 8. – P. 648–656.

132. Regression of organ damage following renal denervation in resistant hypertension: a meta-analysis / A. Kordalis, D. Tsiachris, P. Pietri [et al.] // Journal of Hypertension. – 2018. – Vol. 36, No. 8. – P. 1614–1621.

133. 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 др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 5. – Ст. 5654.

134. Improvements in Left Ventricular Hypertrophy and Diastolic Function Following Renal Denervation / S. H. Schirmer, Marwa M.Y.A. Sayed, J.-C. Reil [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Vol. 63, No. 18. – P. 1916–1923.

135. Посохов, И. Н. Что изменилось в домашнем мониторировании артериального давления за десятилетие? / И. Н. Посохов, Е. А. Праскурничий // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 3S. – Ст. 5966.

136. Blood pressure management through application-based telehealth platforms: a systematic review and meta-analysis / R. Kalagara, S. Chennareddy, J. Scaggiante [et al.] // Journal of Hypertension. – 2022. – Vol. 40, No. 7. – P. 1249–1256.

137. Omboni, S. E-Health in Hypertension Management: an Insight into the Current and Future Role of Blood Pressure Telemonitoring / S. Omboni, E. Panzeri, L. Campolo // Current Hypertension Reports. – 2020. – Vol. 22, No. 6. – Art. 42.

138. Remote Blood Pressure Monitoring: A Comprehensive Review / A. A. Berlot, J. Berman, A. Borad [et al.] // American Journal of Hypertension. – 2026. – Vol. 39, No. 2. – P. 188–197.

139. Effect of telemonitoring and home blood pressure monitoring on blood pressure reduction in hypertensive adults: a network meta-analysis / S. Grover, H. P. Mishra, R. Gupta [et al.] // Journal of Hypertension. – 2025. – Vol. 43, No. 7. – P. 1091–1098.

140. Choi, W. S. Understanding Moderators of Home Blood Pressure Telemonitoring Systems in Urban Hypertensive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis / W. S. Choi, I.-S. Shin, J.-S. Yang // Telemedicine and e-Health. – 2020. – Vol. 26, No. 8. – P. 1016–1034.

141. Automatic transmission of home blood pressure data can be effective in managing hypertension: a systematic review and meta-analysis / T. Kaihara, V. Intan-Goey, M. Scherrenberg [et al.] // European Heart Journal - Digital Health. – 2022. – Vol. 3, No. 4. – P. 638–653.

142. Randomized Controlled Trial of Home Telemonitoring of Blood Pressure with an Adapted Tensiometer with SMS Capability / R. Calderón-Anyosa, J. P. Tincopa, M. Raza [et al.] // European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education. – 2023. – Vol. 13, No. 2. – P. 440–449.

143. Efficacy of Telemedicine in Hypertension Care Through Home Blood Pressure Monitoring and Videoconferencing: Randomized Controlled Trial / J. Yatabe, M. S. Yatabe, R. Okada [et al.] // JMIR Cardio. – 2021. – Vol. 5, No. 2. – Art. e27347.

144. Sakima, A. Time in therapeutic range in context of blood pressure management / A. Sakima // Hypertension Research. – 2024. – Vol. 47, No. 1. – P. 200–202.

145. Long-term reduction in morning and nighttime blood pressure after renal denervation: 36-month results from SPYRAL HTN-ON MED trial / K. Kario, F. Mahfoud, D. E. Kandzari [et al.] // Hypertension Research. – 2023. – Vol. 46, No. 1. – P. 280–288.

146. Long-term follow-up of patients undergoing renal sympathetic denervation / V. J. M. Zeijen, L. Feyz, R. Nannan Panday [et al.] // Clinical Research in Cardiology. – 2022. – Vol. 111, No. 11. – P. 1256–1268.

147. Blood pressure changes after renal denervation at 10 European expert centers / A. Persu, Y. Jin, M. Azizi [et al.] // Journal of Human Hypertension. – 2014. – Vol. 28, No. 3. – P. 150–156.

148. Early and sustained blood pressure control from discharge to 12 months after renal denervation: a time in therapeutic range analysis from a nationwide resistant hypertension registry / L. C. Wu [et al.] // European Heart Journal. – 2025. – Vol. 46, Suppl. 1. – Art. ehaf784.3409.

149. Effects of Renal Denervation on Ambulatory Blood Pressure Measurements in Patients with Resistant Arterial Hypertension / T. Lambert, H. Blessberger, V. Gammer [et al.] // Clinical Cardiology. – 2014. – Vol. 37, No. 5. – P. 307–311.

150. Impact of Renal Denervation on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure / G. L. Bakris, R. R. Townsend, M. Liu [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Vol. 64, No. 11. – P. 1071–1078.

151. Anti-Inflammatory Effects and Prediction of Blood Pressure Response by Baseline Inflammatory State in Catheter-Based Renal Denervation / D. Lang, A. Nahler, T. Lambert [et al.] // The Journal of Clinical Hypertension. – 2016. – Vol. 18, No. 11. – P. 1173–1179.

152. The Effect of Renal Denervation on T Cells in Patients with Resistant Hypertension / M. Kantauskaite, O. Vonend, M. Yakoub [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, No. 3. – Art. 2493.

153. Positive effects of renal denervation on left ventricular hypertrophy and subendocardial damage / E. S. Sitkova, V. F. Mordovin, T. M. Ripp [et al.] // «Arterial'naya Gipertenziya» («Arterial Hypertension»). – 2019. – Vol. 25, No. 1. – P. 46–59.

154. Renal Denervation Prevents Immune Cell Activation and Renal Inflammation in Angiotensin II–Induced Hypertension / L. Xiao, A. Kirabo, J. Wu [et al.] // Circulation Research. – 2015. – Vol. 117, No. 6. – P. 547–557.

155. The cholinergic anti-inflammatory pathway in resistant hypertension treated with renal denervation / M. Hilderman, A. R. Qureshi, F. Abtahi [et al.] // Molecular Medicine. – 2019. – Vol. 25. – Art. 39.

156. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases / G. A. Cabral-Pacheco, I. Garza-Veloz, C. Castruita-De la Rosa [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, No. 24. – Art. 9739.

157. Musiał, K. Matrix metalloproteinases (MMP-2,9) and their tissue inhibitors (TIMP-1,2) as novel markers of stress response and atherogenesis in children with chronic kidney disease (CKD) on conservative treatment / K. Musiał, D. Zwolińska // Cell Stress & Chaperones. – 2011. – Vol. 16, No. 1. – P. 97–103.

158. Benoit, S. Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease: latest developments / S. Benoit, E. A. Ciccia, P. Devarajan // Expert Review of Molecular Diagnostics. – 2020. – Vol. 20, No. 10. – P. 1019–1026.

159. Romejko, K. The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) / K. Romejko, M. Markowska, S. Niemczyk // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, No. 13. – Art. 10470.

160. Renal Denervation as a Therapeutic Approach for Hypertension / M. P. Schlaich, P. A. Sobotka, H. Krum [et al.] // Hypertension. – 2009. – Vol. 54, No. 6. – P. 1195–1201.

161. Effects of catheter-based renal denervation on renin-aldosterone system, catecholamines, and electrolytes: A systematic review and meta-analysis / X. Yang, L. Lin, Z. Zhang [et al.] // The Journal of Clinical Hypertension. – 2022. – Vol. 24, No. 12. – P. 1537–1546.

162. Особенности изменения бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертензией после ренальной денервации,

взаимосвязь с антигипертензивной и кардиопротективной эффективностью вмешательства / И. В. Зюбанова, А. Ю. Фальковская, В. Ф. Мордовин [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 8. – С. 32–39.

163. Impact of baseline systolic blood pressure on blood pressure changes following renal denervation / R. E. Schmieder, F. Mahfoud, G. Mancia [et al.] // EuroIntervention. – 2025. – Vol. 21, No. 21. – P. e1281–e1287.

164. Predictors of blood pressure response to ultrasound renal denervation in the RADIANCE-HTN SOLO study / M. Saxena, R. E. Schmieder, A.J. Kirtane [et al.] // Journal of Human Hypertension. – 2022. – Vol. 36, No. 7. – P. 629–639.

165. The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism / J. M. Brown, M. Siddiqui, D. A. Calhoun [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2020. – Vol. 173, No. 1. – P. 10–20.

166. Distribution of estimated glomerular filtration rate and determinants of its age dependent loss in a German population-based study / T. Waas, A. Schulz, J. Lotz [et al.] // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11, No. 1. – Art. 10165.

167. Renal sympathetic denervation lowers systemic vascular resistance in true treatment-resistant hypertension / K. K. Bergo, A. C. Larstorp, P. Hoffmann [et al.] // Blood Pressure. – 2021. – Vol. 30, No. 1. – P. 31–40.

168. Renal denervation: basic and clinical evidence / K. Katsurada, K. Shinohara, J. Aoki [et al.] // Hypertension Research. – 2022. – Vol. 45, No. 2. – P. 198–209.

169. Effects of Renal Denervation on Cardiac Structural and Functional Abnormalities in Patients with Resistant Hypertension or Diastolic Dysfunction / S. Wang, S. Yang, X. Zhao [et al.] // Scientific Reports. – 2018. – Vol. 8, No. 1. – Art. 1172.

170. Echocardiographic findings following renal sympathetic denervation for treatment resistant hypertension, the ReShape CV-risk study / A. Subbotina, E. Skjølsvik, M. D. Solbu [et al.] // Blood Pressure. – 2024. – Vol. 33, No. 1. – Art. 2326298.

171. Adherence to Antihypertensive Treatment and the Blood Pressure–Lowering Effects of Renal Denervation in the Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) Trial / M. Azizi, H. Pereira, I. Hamdidouche [et al.] // Circulation. – 2016. – Vol. 134, No. 12. – P. 847–857.

172. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial / D. E. Kandzari, M. Böhm, F. Mahfoud [et al.] // The Lancet. – 2018. – Vol. 391, No. 10137. – P. 2346–2355.

173. Brown, M. J. Resistant Hypertension Is Not Essential: It Is Primarily Aldosteronism / M. J. Brown, W. M. Drake // Hypertension. – 2026. – Vol. 83, No. 5. – Art. e26401.

174. The Spectrum of Subclinical Primary Aldosteronism and Incident Hypertension: A Cohort Study / J. M. Brown, C. Robinson-Cohen, M. A. Luque-Fernandez [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2017. – Vol. 167, No. 9. – P. 630–641.

175. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism / M. Reincke [et al.] // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2021. – Vol. 9, No. 12. – P. 876–892.

176. Primary Aldosteronism and Resistant Hypertension: A Pathophysiological Insight / F. Bioletto, M. Bollati, C. Lopez [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, No. 9. – Art. 4803.

177. Otsuka, H. The Effect of Aldosterone on Cardiorenal and Metabolic Systems / H. Otsuka, M. Abe, H. Kobayashi // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, No. 6. – Art. 5370.

178. Aldosterone, Inflammation, Immune System, and Hypertension / N. S. Ferreira, R. C. Tostes, P. Paradis [et al.] // American Journal of Hypertension. – 2021. – Vol. 34, No. 1. – P. 15–27.

179. 10-Year Outcomes of Catheter-Based Renal Denervation in Patients with Resistant Hypertension / H. Al Ghorani, S. Kulenthiran, M.J.M. Recktenwald [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2023. – Vol. 81, No. 5. – P. 517–519.

180. Sex-Specific Association between Systolic Blood Pressure Time in Target Range and Cardiovascular Outcomes: A Post-Hoc Analysis of the SPRINT Trial / Y. Zhang, W. Zheng, C. Jiang [et al.] // Reviews in Cardiovascular Medicine. – 2025. – Vol. 26, No. 3. – Art. 26262.

181. Bolin, L. P. Exploring Cytokine Networks in Resistant Hypertension / L. P. Bolin, P. B. Crane, L. H. Gunn // Nursing Research. – 2024. – Vol. 73, No. 1. – P. 16–25.

182. Volpe, M. Endocrine functions of the heart: from bench to bedside / M. Volpe, G. Gallo, S. Rubattu // European Heart Journal. – 2023. – Vol. 44, No. 8. – P. 643–655.

183. Inflammation and Cardiovascular Disease: 2025 ACC Scientific Statement: A Report of the American College of Cardiology / G. A. Mensah [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2026. – Vol. 87, No. 11. – P. 1381–1404.

184. Role of IL-6 in dendritic cell functions / Y. D. Xu, M. Cheng, P. P. Shang [et al.] // Journal of Leukocyte Biology. – 2022. – Vol. 111, No. 3. – P. 695–709.

185. Resistin, a Novel Host Defense Peptide of Innate Immunity / Y. Li, Q. Yang, D. Cai [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – Art. 699807.

186. Wolosowicz, M. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Therapeutic Target: Insights into Molecular Pathways and Clinical Applications / M. Wolosowicz, S. Prokopiuk, T. W. Kaminski // Pharmaceutics. – 2025. – Vol. 17, No. 11. – Art. 1425.

187. Oxidative stress and hypertension / K. K. Griendling, L. L. Camargo, F. J. Rios [et al.] // Circulation Research. – 2021. – Vol. 128, No. 7. – P. 993–1020.

188. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis / D. Ettehad, C. A. Emdin, A. Kiran [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 387, No. 10022. – P. 957–967.

189. Comparison of Long-Term Outcomes for Responders Versus Non-Responders Following Renal Denervation in Resistant Hypertension / K. Fengler, P. Reimann, K. P. Rommel [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2021. – Vol. 10, No. 21. – Art. e022429.

190. Effect of Catheter-Based Renal Denervation on Uncontrolled Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis / X. Cheng, D. Zhang, S. Luo [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. – 2019. – Vol. 94, No. 9. – P. 1695–1706.

191. Durable strong efficacy and favorable long-term renal safety of the anatomically optimized distal renal denervation according to the 3-year follow-up extension of the double-blind randomized controlled trial / S. Pekarskiy, A. Baev, A. Falkovskaya [et al.] // Heliyon. – 2022. – Vol. 8, No. 1. – Art. e08747.

192. Catheter-based renal denervation in Chinese patients with chronic kidney disease and uncontrolled hypertension / S. Liu, R. Bian, Y. Qian [et al.] // Journal of Clinical Hypertension. – 2023. – Vol. 25, No. 1. – P. 71–77.

193. Central Blood Pressure and Pulse Wave Velocity Changes Post Renal Denervation in Patients with Stages 3 and 4 Chronic Kidney Disease: The Regina RDN Study / B. Prasad, W. Berry, K. Goyal [et al.] // Canadian Journal of Kidney Health and Disease. – 2019. – Vol. 6. – Art. 2054358119828388.

194. Meta-analysis of the effect of renal denervation on blood pressure and pulse pressure in patients with resistant systemic hypertension / S. B. Pancholy, G. P. Shantha, T. M. Patel [et al.] // The American Journal of Cardiology. – 2014. – Vol. 114, No. 6. – P. 856–861.

195. Effect of Systolic and Diastolic Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes / A. C. Flint, C. Conell, X. Ren [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2019. – Vol. 381, No. 3. – P. 243–251.

196. Achieved diastolic blood pressure and pulse pressure at target systolic blood pressure (120-140 mmHg) and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials / M. Böhm [et al.] // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39, No. 33. – P. 3105–3114.

197. Association between pulse pressure and progression of chronic kidney disease / T. Maeda [et al.] // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11, No. 1. – Art. 23275.

198. Pulse Pressure and the Risk of End-Stage Renal Disease Among Chinese Adults in Singapore: The Singapore Chinese Health Study / T.-T. Geng, M. Talaei, T. H. Jafar [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2019. – Vol. 8, No. 23. – Art. e013282.

199. O'Rourke, M. F. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy / M. F. O'Rourke, M. E. Safar // Hypertension. – 2005. – Vol. 46, No. 1. – P. 200–204.

200. Blood pressure response to renal denervation is correlated with baseline blood pressure variability: a patient-level meta-analysis / A. Persu, D. Gordin, L. Jacobs [et al.] // Journal of Hypertension. – 2018. – Vol. 36, No. 2. – P. 221–229.

201. Рефрактерная и резистентная артериальная гипертония у больных сахарным диабетом 2-го типа: различия ответа на денервацию почек / А. Ю. Фальковская, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 2. – С. 54–61.

202. Renal denervation preserves renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension / C. Ott, F. Mahfoud, A. Schmid [et al.] // Journal of Hypertension. – 2015. – Vol. 33, No. 6. – P. 1261–1266.

203. Yamazaki, D. Effects of renal denervation on the kidney: albuminuria, proteinuria, and renal function / D. Yamazaki, Y. Konishi, K. Kitada // Hypertension Research. – 2024. – Vol. 47, No. 10. – P. 2659–2664.

204. Renal sympathetic denervation does not aggravate functional or structural renal damage / O. Dörr, C. Liebetrau, H. Möllmann [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 61, No. 4. – P. 479–480.

205. Long-term verification of functional and structural renal damage after renal sympathetic denervation / O. Dörr, C. Liebetrau, H. Möllmann [et al.] // Catheterization and Cardiovascular Interventions. – 2016. – Vol. 87, No. 7. – P. 1298–1303.

206. Favorable effect of renal denervation on elevated renal vascular resistance in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus / M. Manukyan, A. Falkovskaya, V. Mordovin [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2022. – Vol. 9. – Art. 1010546.

207. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension / F. Mahfoud, B. Cremers, J. Janker [et al.] // Hypertension. – 2012. – Vol. 60, No. 2. – P. 419–424.

208. Unravelling the effect of renal denervation on glucose homeostasis: more questions than answers? / E. Koutra, K. Dimitriadis, N. Pyrpyris [et al.] // Acta Diabetologica. – 2024. – Vol. 61, No. 3. – P. 267–280.

209. Abdominal Aortic Calcifications Influences the Systemic and Renal Hemodynamic Response to Renal Denervation in the DENERHTN (Renal Denervation for Hypertension) Trial / P.-Y. Courand, H. Pereira, C. Del Giudice [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2017. – Vol. 6, No. 10. – Art. e007062.

210. Предикторы сохранения объема почечной паренхимы после ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией по данным магнитно-резонансной томографии / Н. И. Рюмшина, И. В. Зюбанова, О. В. Мусатова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2023. – Т. 29, № 5. – С. 467–480.

211. Samsu, N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment / N. Samsu // BioMed Research International. – 2021. – Vol. 2021. – Art. 1497449.

212. Barrera-Chimal, J. Pathophysiologic mechanisms in diabetic kidney disease: A focus on current and future therapeutic targets / J. Barrera-Chimal, F. Jaisser // Diabetes, Obesity & Metabolism. – 2020. – Vol. 22, Suppl. 1. – P. 16–31.

213. Возможные механизмы отдаленных кардиальных эффектов ренальной денервации / И. В. Зюбанова, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 423–432.

214. Features of The Dynamics of Profibrotic Markers and Regression of Left Ventricular Hypertrophy After Renal Denervation in Patients With Resistant Hypertension and Stenosing Atherosclerosis of the Coronary Arteries / I. V. Zyubanova, A. Yu. Falkovckaya, M. A. Manukyan [et al.] // Kardiologiia. – 2024. – Vol. 64, No. 4. – P. 45–53.

215. Дистальная ренальная денервация: возможности кардиопротекции у пациентов с резистентной артериальной гипертонией / Е. С. Ситкова, В .Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 4. – Ст. 2225.

216. Renal Denervation in Isolated Systolic Hypertension Using Different Catheter Techniques and Technologies / K. Fengler, K. P. Rommel, R. Lapusca [et al.] // Hypertension. – 2019. – Vol. 74, No. 2. – P. 341–348.

217. Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: data from SYMPLICITY HTN-3 and the Global SYMPLICITY Registry / F. Mahfoud, G. Bakris, D. L. Bhatt [et al.] // European Heart Journal. – 2017. – Vol. 38, No. 2. – P. 93–100.

218. Digital health interventions for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis / R. J. Widmer, N. M. Collins, C. S. Collins [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. – 2015. – Vol. 90, No. 4. – P. 469–480.

219. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an unmasked randomised controlled trial / R. J. McManus, J. Mant, M. Franssen [et al.] // The Lancet. – 2018. – Vol. 391, No. 10124. – P. 949–959.

220. Remote Blood Pressure Monitoring With Social Support for Patients With Hypertension / S. J. Mehta, K. G .Volpp, A. B. Troxel [et al.] // JAMA Network Open. – 2024. – Vol. 7, No. 6. – Art. e2413515.

221. Self-Measured Blood Pressure–Guided Pharmacotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of United States-Based Telemedicine Trials / S. Acharya, G. Neupane, A. Seals [et al.] // Hypertension. – 2024. – Vol. 81, No. 3. – P. 648–657.

222. Izeogu, C. Strategies to Improve Adherence to Anti-Hypertensive Medications: a Narrative Review / C. Izeogu, J. Kalinowski, A. Schoenthaler // Current Hypertension Reports. – 2020. – Vol. 22, No. 12. – Art. 105.

223. Impact of blood pressure and medication adherence on clinical outcomes in patients with hypertension / H.-J. Kim, B. S. Kim, H. Kim [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2025. – Vol. 12. – Art. 1564791.

224. Клиническая эффективность дистанционного наблюдения за уровнем артериального давления в условиях реальной клинической практики / Д. В. Корсунский, С. А. Бойцов, А. В. Концевая [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, № 5. – Ст. 4374.

225. Возрастная инволюция симпатической нервной системы, внезапная сердечная смерть и особенности диагностики инфаркта миокарда / В. Н. Швалев, А. Н. Рогоза, В. Б. Сергиенко [и др.] // Морфологические ведомости. – 2017. – Т. 25, № 4. – С. 7–13.

226. Telemedicine application in patients with chronic disease: a systematic review and meta-analysis / Y. Ma, C. Zhao, Y. Zhao [et al.] // BMC Medical Informatics and Decision Making. – 2022. – Vol. 22, No. 1. – Art. 105.

227. Пациент-ориентированный подход к оценке эффективности телемониторирования артериального давления и дистанционного консультирования при артериальной гипертензии: пилотный проект / М. В. Ионов, Н.Э. Звартау, А.О. Конради [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 15–28.

228. Эффективность чат-бота в дистанционном мониторинге артериальной гипертензии у пациентов старше 65 лет (Открытое рандомизированное контролируемое исследование) / А. Л. Панова, Е. А. Железных, Н. А. Павлов [и др.] // Российский журнал гериатрической медицины. – 2025. – № 4. – С. 460–467.

229. Development and implementation of a nurse-based remote patient monitoring program for ambulatory disease management / J. D. Coffey, L. A. Christopherson, R. D. Williams, [et al.] // Frontiers in Digital Health. – 2022. – Vol. 4. – Art. 1052408.