

ГИПОТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ИЗМЕНЕНИЕ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

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

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск
E-mail: manankovalera@mail.ru

HYPOTENSIVE EFFECT OF RENAL DENERVATION AND ITS IMPACT ON LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY SEVERITY

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

Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk

Цель работы: оценить отдаленную гипотензивную и кардиопротективную эффективность ренальной денервации, проведенную больным артериальной гипертензией (АГ), резистентной к медикаментозной терапии. В исследование не включались пациенты с симптоматическим характером гипертензии, наличием множественных почечных артерий при условии, что диаметр одной или более артерий составлял менее 3 мм, а также пациенты с выраженными нарушениями функции почек 4–5-й стадии. Согласно этим критериям, были отобраны 73 человека, которым была проведена ренальная денервация. При сопоставлении исходных данных с показателями, полученными спустя 12 мес., обнаружен выраженный стойкий антигипертензивный эффект с динамикой снижения уровня офисных цифр артериального давления (АД) на $-29,1/-14,8$ мм рт. ст.; по данным суточного мониторирования – на $-12,9/-7,8$ мм рт. ст. Выявлено снижение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) у лиц с исходно более выраженной его гипертрофией.

Ключевые слова: артериальное давление, резистентная артериальная гипертензия, ренальная денервация, гипертрофия левого желудочка.

The aim of the study was to evaluate long-term antihypertensive and cardioprotective efficacy of renal denervation in patients with drug-resistant arterial hypertension. The study excluded patients with symptomatic hypertension, multiple renal arteries when the diameter of one or more arteries was less than 3 mm, and patients with severe kidney disease stage 4–5. According to these criteria, 73 people were selected for renal denervation procedure. Comparison of the initial data with the values obtained after 12 months demonstrated the presence of a significant continuous antihypertensive effect with blood pressure decrease by $-29.1/-14.8$ mm Hg in the office blood pressure levels and by $-12.9/-7.8$ mm Hg according to 24-h monitoring. The study showed a decrease in the myocardial mass of the left ventricle in individuals who initially had more pronounced left ventricular hypertrophy.

Key words: blood pressure, resistant hypertension, renal denervation, left ventricular hypertrophy.

Введение

В последнее время развитие высоких технологий в медицине, основанных на современных достижениях науки и техники, позволяет эффективно внедрять в практическое здравоохранение новые способы лечения различных патологий. Традиционные же методы воздействия, зачастую требующие сложных хирургических вмешательств и длительного восстановительного периода, используются все реже. Вместе с тем появляются альтернативные, неинвазивные и малотравматичные технологии, применение которых позволяет не только упростить технику и сократить время оперативного воздействия, но и эффективно влиять на тяжелые формы заболеваний, не поддающихся медикаментозным способам коррекции.

Наиболее актуальной в течение нескольких лет остается проблема резистентной АГ, встречающейся в 8,9–12,8% случаев и диагностируемой при невозможности

достижения целевых уровней АД на фоне постоянного приема 3 и более антигипертензивных препаратов, один из которых диуретик [1]. Учитывая высокий риск развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ, устойчивой к медикаментозной терапии, особое значение придается разработке новых эффективных методов снижения уровня давления у таких пациентов [2]. По некоторым данным, увеличение уровня АД на каждые 20 мм рт. ст. от порогового значения способствует двукратному росту смертности вследствие возникших кардиоваскулярных катастроф [3]. АГ обеспечивает повышение гемодинамической нагрузки на сердце, вследствие чего формируется гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), являющаяся еще большим предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений, чем уровень АД [4–6]. Таким образом, для больных резистентной АГ в настоящее время наиболее актуальной является разработка метода ле-

чения данной формы заболевания. С этой целью в последнее время достаточно активно применяется транскатетерная малоинвазивная абляция почечных артерий, основанная на использовании радиочастотной энергии малой частоты с целью денервации почечных нервов. Первые клинические исследования, демонстрирующие выраженный антигипертензивный эффект ренальной денервации, проводились в 2009–2010 гг. в зарубежных странах (Symplicity HTN-1 и Symplicity HTN-2). В каждом случае на любом этапе обследования пациентов снижение уровня АД после применения абляции почечных артерий превышало 10 мм рт. ст. Однако оценка динамики изменения степени выраженности гипертрофированного миокарда у таких больных недостаточно изучена. Имеются сведения о снижении массы миокарда у части больных ($n=35$) через 24 недели после абляции, определяющими и зависимыми параметрами которой явилась толщина стенок ЛЖ (межжелудочковой перегородки $>15,6$ мм, задней стенки ЛЖ $>13,9$ мм) [7].

Цель исследования: изучить отдаленную кардиопротективную эффективность ренальной денервации у больных артериальной гипертензией, резистентной к медикаментозной терапии, через 12 мес. после абляции.

Материал и методы

В исследование включено 73 пациента, из них 34 (47%) женщины и 39 (53%) мужчин в возрасте от 35 до 75 лет, средний возраст – $54,6 \pm 25,3$ лет. У всех участников исследования диагностирована АГ, резистентная к медикаментозной терапии, в связи с сохранением высоких цифр АД и отсутствием достижения целевых уровней АД на фоне постоянного приема трех и более антигипертензивных препаратов, один из которых диуретик. Средний стаж гипертонической болезни для всех участников исследования составил $17,1 \pm 10,3$ года. Среднее количество постоянно принимаемых антигипертензивных препаратов – $4,07 \pm 1,07$. В исследование не включались пациенты с симптоматическим характером АГ, наличием множественных почечных артерий при условии, что диаметр одной или более артерий был менее 3 мм, нарушениями функции почек 4–5-й стадии, выраженным атеросклерозом/кальцификацией почечной артерии на протяжении большей части общего ствола почечной артерии, анафилактическими реакциями на рентгенконтрастные препараты в анамнезе, а также пациенты с высоким риском возникновения осложнений вмешательства вследствие тяжелых сопутствующих заболеваний или состояний.

Всем пациентам проводилась транскатетерная двусторонняя ренальная денервация, среднее количество наносимых радиочастотных воздействий на каждую сторону – 6 ± 2 . Каких-либо нежелательных побочных эффектов, связанных непосредственно с проводимым вмешательством, ни у одного пациента, подвергшегося абляции, зафиксировано не было. Выявлен один случай развития аллергической реакции на вводимый рентгенконтрастный препарат, купируемый внутривенным введением преднизолона. Выявлено 3 случая образования ложной аневризмы бедренной артерии в месте ее пункции, вследствие чего выполнялось компрессионное лечение дефекта системой бедренного сжатия “FemoStop” (Radi Medical

Systems, Швеция). У одной пациентки произошла диссекция участка стенки почечной артерии, возникшая до нанесения радиочастотных воздействий.

Перед вмешательством всем участникам исследования было выполнено полное клинико-инструментальное обследование с целью исключения возможных противопоказаний к катетерной абляции почек. Измерение АД осуществлялось на основе стандартизированного офисного метода измерения давления (в покое после 5-минутного отдыха в положении сидя проводилось трехкратное измерение давления с интервалом в 2 мин, после чего оценивалось среднее значение полученных измерений) и при помощи суточного мониторирования АД (СМАД) системой полностью автоматического измерения давления ABPM-04 (Meditech, Венгрия). Оценивались показатели систолического (САД) и диастолического (ДАД) давления. ЭхоКГ проводилась на аппарате ультразвуковой системы EnVisor C HD фирмы Philips (США). ММЛЖ рассчитывалась по формуле, предложенной Devereux и Reichek в 1977 г. [8]:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \cdot [(МЖП + ЗС + КДР)^3 - КДР^3] - 13,6,$$

где ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; МЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; КДР – конечный диастолический размер.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10,0. Осуществлялось определение средней (M) и ошибки средней (m). Результаты представлены в виде $M \pm m$. Для проверки соответствия выборок нормальности распределения использовались критерии Колмогорова–Смирнова, Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. Для проверки равенства средних значений в двух выборках среди параметрических переменных применялся t -критерий Стьюдента. При получении ненормального распределения использовались непараметрические критерии, сравнение данных в этих выборках осуществлялось при помощи U -критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Измерение офисного АД, оценка параметров СМАД, эхокардиография проводились исходно и через 12 мес. после денервации. Уровень офисного САД, измеренного до применения ренальной денервации, в целом по группе составил $174,2 \pm 22,3$ мм рт. ст., ДАД – $100,1 \pm 16,1$ мм рт. ст. Средние цифры АД по данным его мониторирования также были повышены и составили $159/92$ мм рт. ст. Данные, полученные через 1 год после вмешательства, свидетельствуют о выраженном антигипертензивном эффекте проведенной абляции со снижением офисных показателей АД на $-29,1/-14,8$ мм рт. ст., показателей СМАД – на $-12,9/-7,8$ мм рт. ст. (рис. 1).

При оценке ММЛЖ, полученной эхокардиографически, достоверных различий в сравнении исходных данных с рассчитанными спустя 12 мес. после денервации не выявлено (исходно ММЛЖ $277,19 \pm 88,9$ г, через 12 мес.

– 260,05±67,1 г; $p=0,19$). Однако полученная динамика уровней АД служит основанием для более детального анализа данного показателя.

Таким образом, все пациенты были разделены на две группы в зависимости от исходного уровня ММЛЖ. В 1-ю группу ($n=48$) вошли больные с исходно выраженной ГЛЖ (ММЛЖ >230 г), 2-ю составили 25 человек с незначительным утолщением стенок миокарда (ММЛЖ <230 г). При анализе результатов эхокардиографии в динамике, представленных в таблице, обнаружено достоверное снижение степени выраженности гипертрофии миокарда после ренальной денервации у лиц с исходно более высокой ММЛЖ. Во 2-й группе такого значимого уменьшения этого показателя не отмечалось. Снижение АД как по данным офисных измерений, так и СМАД зафиксировано в обеих группах.

Выводы

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что ренальная денервация, выполненная больным АГ, резистентной к медикаментозной терапии, способствует стойкому и выраженному антигипертензивному эффекту, сохраняющемуся в течение 12 мес. после вмешательства. Такое длительное снижение уровня АД приводит к регрессии гипертрофированного миокарда у пациентов с исходно выраженным утолщением стенок ЛЖ, чем обуславливает кардиопротективный эффект абляции почечных артерий, снижая риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

Литература

1. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. Guidelines 2013 ESH/ESC for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31, No. 7. – P. 1281–1357.
2. Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Семке Г.В. и др. Использование современных медицинских технологий для диагностики и лечения больных артериальной гипертензией // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2015. – Т. 30, № 2. – С. 29–35.
3. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months / Symplicity HTN-1 Investigators // Hypertension. – 2011. – Vol. 57, No. 5. – P. 911–917.
4. Кузнецова Т.Ю., Гаврилов Д.В., Самоходская Л.М. и др. Ассоциация клинических и генетических факторов с гипертрофией левого желудочка при артериальной гипертензии // РФК. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 294–304.
5. Levy D., Salomon M., D'Agostino R.B. et al. Prognostic

Таблица

Динамика основных показателей АД и ММЛЖ у больных разных групп

	Показатели	Исход	12 мес.	p
1-я группа ($n=48$)	Оф САД, мм рт. ст.	173,2±22,4	144,6±19,4	<0,001
	Оф ДАД, мм рт. ст.	98,8±16,9	83,9±12,1	<0,001
	24-САД, мм рт. ст.	159,3±16,3	148,9±15,9	0,002
	24-ДАД, мм рт. ст.	90,6±14,9	83,9±12,1	0,018
	ММЛЖ, г	316,8±84,6	282,8±67,9	0,032
2-я группа ($n=25$)	Оф САД, мм рт. ст.	176,1±22,6	145,4±17,5	<0,001
	Оф ДАД, мм рт. ст.	102,5±14,3	88,1±14,0	<0,001
	24-САД, мм рт. ст.	159,4±14,5	141,6±15,2	<0,001
	24-ДАД, мм рт. ст.	93,4±13,8	83,4±13,7	0,013
	ММЛЖ, г	201,0±22,8	216,3±38,1	0,090

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; 24-САД – среднесуточное систолическое артериальное давление; 24-ДАД – среднесуточное диастолическое артериальное давление; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка.

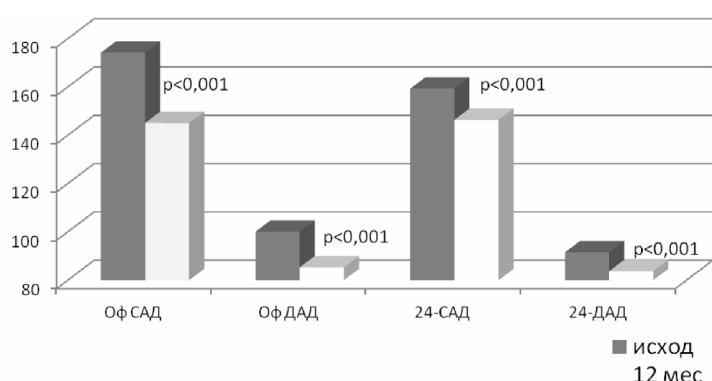


Рис. 1. Динамика показателей САД и ДАД по данным офисных измерений и СМАД у исследуемых больных при 12-месячном наблюдении

implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy // Circulation. – 1994. – Vol. 90(4). – P. 1786–1793.

6. Конради А.О. Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных. Гипертрофия левого желудочка // Артериал. гипертен. – 2005. – Т. 11, № 2. – С. 105–110.
7. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. Кардиопротективные возможности денервации почек при лечении резистентной гипертензии, поиск предикторов эффективности // Артериал. гипертен. – 2014. – Т. 20, № 6. – С. 559–567.
8. Копылов Ф.Ю., Иванов Г.Г. и др. Гипертрофия левого желудочка: патогенез, диагностика и прогноз // Вестн. РУДН, серия "Медицина". – 2002. – № 4. – С. 106–124.

Поступила 16.02.2016

Сведения об авторах

Личикаки Валерия Анатольевна, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: manankovalera@mail.ru.

Мордовин Виктор Федорович, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

Пекарский Станислав Евгеньевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

Рипп Татьяна Михайловна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

Фальковская Алла Юрьевна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

Баев Андрей Евгеньевич, врач-рентгенолог, заведующий

отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

Рябова Тамара Ростиславовна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения ультразвуковой и функциональной диагностики НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

Семке Галина Владимировна, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

Зюбанова Ирина Владимировна, аспирант отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

УДК 616.12-008.331.1-047.36:616.136.7:612.467.3

ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСУДИСТОГО ФИБРОЗА ПОД ВЛИЯНИЕМ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

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

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск
E-mail: Zyubanovaiv@mail.ru

THE EFFECTS OF RENAL DENERVATION ON DYNAMICS OF BIOCHEMICAL INDICATORS OF VASCULAR FIBROSIS IN PATIENTS WITH RESISTANT HYPERTENSION

I.V. Zyubanova, V.F. Mordovin, A.Y. Falkovskaya, S.E. Pekarsky, T.M. Ripp, V.A. Lichikaki, A.M. Gusakova, A.E. Baev

Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk

В последние годы все большее внимание уделяется процессам формирования сосудистого фиброза у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Особое значение придается изменению концентрации матриксных металлопротеиназ (ММП), которые являются ключевыми в механизмах формирования нарушений структуры соединительной ткани. На сегодняшний день результаты исследований, посвященных изучению уровней ММП-2 и 9 у больных гипертонической болезнью (ГБ) и их изменений под влиянием терапии, неоднозначны. Данные о влиянии симпатической ренальной денервации на концентрации ММП у пациентов с резистентной АГ отсутствуют. Цель исследования: определить содержание ММП-2 и 9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (ТИМП) у пациентов с резистентной АГ до и через 6 мес. после транскатетерной симпатической денервации почечных артерий, сравнить эти показатели в случаях эффективности и неэффективности инвазивного лечения, изучить связи между концентрациями ферментов и динамикой артериального давления (АД), в том числе пульсового.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ренальная денервация, матриксные металлопротеиназы, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1.

In recent years, an increasing attention is paid to the development of vascular fibrosis in patients with arterial hypertension (AH). Particular importance is given to changes in the concentrations of matrix metalloproteinases (MMPs), which play a key role in the development of connective tissue disorders. As of today, research data on the levels of the MMP-2 and the MMP-9 in hypertensive patients and their changes due to treatments remain controversial. Data concerning the impact of renal sympathetic denervation on the changes in the MMPs concentrations in patients with resistant hypertension are unavailable. The objectives of the study were (1) to determine the contents of matrix metalloproteinases 2 and 9 and of