

Сазонова Светлана Ивановна, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии.

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

E-mail: Sazonova_si@mail.ru.

Саушкина Юлия Вячеславовна, аспирант, врач-радиолог лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии.

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

E-mail: jul13@bk.ru.

Саушкин Виктор Вячеславович, младший научный сотрудник лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии.

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

E-mail: vitversus@gmail.com.

Ильющенкова Юлия Николаевна, лаборант-исследователь лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии.

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

E-mail: biofizik85@mail.ru.

Гуля Марина Олеговна, врач-рентгенолог лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии.

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

E-mail: morja20@yandex.ru.

Пешкин Яков Александрович, клинический ординатор лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии.

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

E-mail: Yakov@cardio-tomsk.ru.

Мочула Андрей Викторович, клинический ординатор лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии.

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

E-mail: mochula.andrew@gmail.com.

УДК 616.12-008.331.1:616.61-08

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

**В.Ф. Мордовин, С.Е. Пекарский, Г.В. Семке, Т.М. Рипп, А.Ю. Фальковская,
Е.С. Ситкова, В.А. Личикаки, С.В. Трисс**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "НИИ кардиологии", Томск
E-mail: semke@cardio-tomsk.ru

THE USE OF MODERN MEDICAL TECHNOLOGY TO DIAGNOSE AND TREAT PATIENTS WITH HYPERTENSION

V.F. Mordovin, S.E. Pekarskiy, G.V. Semke, T.M. Ripp, A.Yu. Falkowskaya, E.S. Sytkova, V.A. Lichikaki, S.V. Triss

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

Работа выполнена с использованием комплекса современных клиничко-инструментальных методов исследования. Представлен разработанный авторами новый метод дистального проведения симпатической денервации почек. Установлено, что эффективное проведение ренальной денервации сопровождается прогрессивно нарастающим гипотензивным действием, уменьшением массы миокарда левого желудочка и улучшением его диастолической функции, нормализацией показателей ауторегуляции тонуса мозговых артерий, уменьшением степени выраженности структурных изменений головного мозга, улучшением показателей углеводного обмена при сочетании резистентной артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ренальная денервация, органопротективные эффекты, сахарный диабет.

The work was done by using a complex of the modern clinical and instrumental methods. The authors present a new method that they developed for the distal renal sympathetic denervation. Data demonstrated that the effective renal denervation leads to a stable antihypertensive effect, reduction of the left ventricular mass, improvement of diastolic function, normalization of the cerebral arterial autoregulation, decrease in the severity of the structural changes in the brain, and improvement of carbohydrate metabolism in the presence of resistant hypertension associated with diabetes mellitus.

Key words: hypertension, renal denervation, organoprotective effects, diabetes.

Введение

В последние годы значительные успехи в лечении АГ были обусловлены внедрением в клинику новых медикаментозных препаратов, что позволило у многих больных эффективно снизить уровни артериального давления (АД) и существенно уменьшить частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Тем не менее у значительного числа пациентов медикаментозное лечение не приводит к достижению целевых уровней АД даже при сочетанном использовании гипотензивных средств. В тех случаях, когда недостаточно эффективной является комбинация из трех препаратов, одним из которых является диуретик, заболевание обозначается как резистентная АГ. В настоящее время изучению вопросов, касающихся повышения эффективности лечения больных АГ, устойчивой к медикаментозной терапии, придается особенно большое значение, поскольку имеются многочисленные данные, свидетельствующие о высоком риске возникновения осложнений у больных резистентной АГ. В частности, по данным ретроспективного анализа, включавшего 205750 пациентов, было показано, что у больных резистентной АГ за 3,8 лет наблюдения отмечалось возрастание на 50% частоты возникновения острых кардиоваскулярных осложнений и 2-кратное возрастание общего кардиоваскулярного риска по сравнению с пациентами с контролируемой АГ [3]. Аналогичные результаты были получены при анализе результатов регистра, включавшего 8698 пациентов с АГ в Германии. Резистентная АГ наблюдалась у 2772 (31%) больных, при этом за 2-летний период наблюдения у них отмечалось 2-кратное увеличение летальности и 3-кратное повышение частоты возникновения инфарктов миокарда (ИМ) [16].

Для лечения этой группы больных в настоящее время все шире используются эндоваскулярные методы лечения, применение которых, по данным мета-анализа исследований, посвященных изучению эффективности ренальной денервации, приводит к выраженному и длительно сохраняющемуся снижению АД [10, 15]. Вместе с тем при выполнении этих исследований было обнаружено, что степень снижения показателей АД у разных больных значительно варьирует, причем у 15–20% пациентов, обозначаемых как нереспондеры, гипотензивный эффект вмешательства выражен минимально или отсутствует, что обуславливает необходимость разработки новых методических подходов к проведению транскатетерных вмешательств у пациентов с резистентной АГ.

Остается недостаточно изученным формирование патологических изменений органов-мишеней у больных резистентной АГ, несмотря на то, что использование современных диагностических технологий позволяет выявлять их даже на ранних стадиях возникновения. Для обнаружения патологических изменений головного мозга, предшествующих возникновению острых нарушений мозгового кровообращения у больных АГ, в последние годы широко используются методы магнитно-резонансной томографии (МРТ), и структурные признаки хронической гипертензивной энцефалопатии описаны достаточно подробно. Однако данные о характере церебральных изменений у пациентов с резистентной АГ до настоящего времени отсутствуют, хотя в этой группе больных

риск возникновения цереброваскулярных осложнений является наиболее высоким.

В результате исследований, выполненных в последние годы, показано, что наряду с возрастанием уровней АД, самостоятельным фактором риска возникновения неврологических осложнений АД являются нарушения церебрососудистой реактивности, однако изменения показателей ауторегуляции сосудистого тонуса у пациентов с резистентной формой заболевания до настоящего времени не изучались.

Изучение структурно-функциональных изменений сердца у больных резистентной АГ в настоящее время основывается на результатах эхокардиографии (ЭхоКГ). Вместе с тем известно, что механизмы формирования гипертензивного сердца имеют значительно более сложный характер. У значительного числа пациентов с АГ выявляется микрососудистая коронарная патология, обусловленная структурными изменениями интрамуральных артерий, возрастанием тонуса артериол, дисфункцией эндотелия на уровне микроциркуляции и экстраваскулярной компрессией, что обуславливает появление стенокардии и объективных признаков ишемии миокарда при отсутствии коронарного атеросклероза и гипертрофии левого желудочка (ЛЖ). Одним из наиболее информативных методов выявления очагов патологических изменений миокарда в зонах коронарных микроангиопатий является МРТ сердца с отсроченным контрастированием. У пациентов с резистентной АГ определение выраженности и локализации очагов повреждения миокарда вследствие микроциркуляторных нарушений коронарного кровотока до настоящего времени не проводилось.

Цель исследования: изучение формирования патологических изменений органов-мишеней у больных резистентной АГ, разработка новых методов лечения этой группы пациентов и определение степени выраженности органопротективных эффектов эндоваскулярных вмешательств.

Материал и методы

Исследование проводилось в соответствии с национальными и международными нормами, регулирующими клинические испытания новых методов лечения: Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации в действующей редакции 2004 г., Национальным Стандартом Российской Федерации «Надлежащая Клиническая Практика» (GCP) ГОСТ Р 52379–2005 и Федеральным Законом об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации (№ 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г.). Исследование зарегистрировано в международном регистре клинических исследований ClinicalTrials под номером NCT01499810.

В исследование включено 72 пациента с резистентной АГ в возрасте от 30 до 70 лет (средний возраст – $52,9 \pm 12,2$ лет).

Критерии включения в исследование:

- 1) возраст 18–80 лет;
- 2) диагноз эссенциальной АГ по данным расширенного обследования;
- 3) АД >140/100 на фоне постоянного приема 3 и более

- препаратов;
- 4) письменное информированное согласие.
- Критерии исключения:
- 1) среднесуточное АД <135 мм рт. ст.;
 - 2) скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/м²;
 - 3) симптоматическая АГ;
 - 4) распространенные поражения почечной артерии (ПА);
 - 5) тяжелые сопутствующие заболевания, создающие высокий риск осложнений вмешательства.

Ренальную денервацию выполняли с помощью радиочастотного генератора Symplicity G2™ и катетеров Symplicity Flex.

Пациентам проводили суточное мониторирование АД, ультразвуковое исследование сердца и сонных артерий, транскраниальную доплерографию средних мозговых артерий, МРТ головного мозга, МРТ сердца с контрастированием парамагнетиком. Исследования выполнялись по общепринятым методикам с использованием высокоинформативных аппаратов экспертного класса.

Результаты

Развитие новой технологии лечения АГ – эндоваскулярной ренальной денервации – недавно было поставлено под вопрос первым большим контролируемым испытанием Symplicity HTN-3, которое не подтвердило эффективность ренальной денервации, выполняемой оригинальным методом Symplicity. Данный результат вполне предсказуем, исходя из фактической техники вмешательства: 4–6 точечных радиочастотных абляций (РЧА), равномерно распределенных по длине и периметру ствола ПА. Такое воздействие может быть эффективным, если почечные нервы также равномерно распределены вокруг ПА на всем протяжении от аорты до сегментарных ветвей и при этом в пределах 1–2 мм от ее просвета. Однако хирургические исследования показывают, что почечное сплетение имеет веерообразную, треугольную форму с вершиной в воротах почки, т.е. проксимально почечные нервы идут косо по отношению к ПА, на расстоянии от нее и присоединяются к ней в средней и дистальной трети, поэтому доступность нервов для эндоваскулярного воздействия неравномерна, она минимальна в проксимальной и максимальна в дистальной части ПА.

Нами разработан и апробирован оригинальный метод ренальной денервации с воздействием в дистальной части ПА, что в соответствии с данными о дистальной конвергенции почечного сплетения предполагает более высокую эффективность вмешательства. В исследование включено 29 пациентов (15 мужчин, возраст – 58,2±7,4 лет), 48,3% имели СД 2-го типа, 37,9% – ишемическую болезнь сердца (ИБС), количество принимаемых гипотензивных препаратов – 3,9±0,9. Модифицированная ренальная денервация заключалась в нанесении 2–4 точечных РЧ воздействий в каждой сегментарной ветви (1-го порядка) в зависимости от диаметра, неуспешные дублировались в дистальной части ствола.

Затем было проведено сравнение эффективности и

безопасности анатомически модифицированного метода ренальной денервации и стандартного метода вмешательства: слепое рандомизированное (1:1) контролируемое испытание с параллельными группами у пациентов с резистентной АГ. Критерии отбора и конечные точки были аналогичны исследованию Symplicity HTN-3. Через 6 мес. после вмешательства обследовано 26 пациентов, 13 – в группе модифицированной ренальной денервации и 13 – в группе стандартного вмешательства. Снижение среднесуточного АД было значительно больше в группе модифицированной ренальной денервации: 21,3/–11,5 (сист./диаст., мм рт. ст.), чем в группе традиционного вмешательства: –6,2/–4,5 (сист./диаст., мм рт. ст.). Различия были статистически значимы для систолического и близкими к уровню значимости для диастолического АД. Анализ безопасности не выявил отдаленных осложнений вмешательства, значимых нарушений почечного кровотока и функции почек через 6 мес. наблюдения.

Таким образом, на наш взгляд, полученные данные о почти 2-кратном превосходстве в эффективности анатомически оптимизированной ренальной денервации над традиционным методом позволяют объяснить отрицательные результаты SYMPPLICITY HTN-3 анатомической неадекватностью оперативной техники. При анатомической оптимизации воздействия ренальной денервации демонстрирует ожидаемую высокую эффективность лечения резистентной АГ.

Для оценки органопротективных эффектов ренальной денервации изучалась динамика структурно-функциональных изменений сердца и головного мозга через 6 мес. после ренальной денервации с использованием высокоинформативных диагностических технологий.

В последние годы МРТ сердца с отсроченным контрастированием рассматривается в качестве одного из наиболее информативных методов определения структурно-функционального состояния сердца. В связи с этим у 20 пациентов с резистентной АГ была проведена ЭКГ-синхронизированная МРТ сердца с контрастированием парамагнетиком на томографе Toshiba Titan 1,5 Т. У обследованных больных не было выявлено гемодинамически значимого атеросклероза коронарных артерий (КА), по данным рентгенконтрастной или спиральной компьютерной коронарографии. Тем не менее у всех включенных в исследование пациентов было обнаружено патологическое накопление парамагнетика в субэндокардиальных участках миокарда.

Через 6 мес. после ренальной денервации наблюдалась значимая положительная динамика относительно показателей исхода. Накопление парамагнетика было отмечено лишь у 80% больных, при этом объем включения парамагнетика в ткани миокарда достоверно снижался от 2,054±1,31 см³ до 0,745±0,73 см³ (при уровне значимости p=0,04). Следует также отметить, что, по данным МРТ сердца, под влиянием эндоваскулярных вмешательств происходило статистически значимое уменьшение массы миокарда ЛЖ (262,5±69,6 и 232,6±66,6 г; p=0,03).

При изучении гендерных особенностей динамики показателей МРТ сердца с контрастированием было обнаружено, что у женщин через 6 мес. после ренальной

денервации отмечается выраженное снижение количества срезов с признаками субэндокардиального повреждения ($p=0,04$) и уменьшение объема включения в них парамагнетика ($p=0,028$). У мужчин регресс количества срезов с включением парамагнетика имел характер тенденции, близкой к достоверной ($p=0,07$).

Изучение органопротективных возможностей нового метода эндоваскулярной радиочастотной денервации ПА, а также поиск предикторов его эффективности – это две неотъемлемые составляющие, которые способны внести существенный вклад в развитие нового направления в лечении пациентов с тяжелой гипертензией. Самоконтроль (СК) АД признан экспертами (2013 Guidelines ESH/ESC for the management of arterial hypertension) как метод, превосходящий по диагностической значимости офисный контроль АД и особенно ценный при динамическом наблюдении оценки безопасности антигипертензивного лечения.

Мы оценивали эффективность ренальной денервации по результатам СК АД. Было выявлено, что динамика и вариабельность “day by day” (от дня ко дню) для САД/ДАД были: 1–5 дней $-24,6/-5,4$ и $14,8/6,1$; 6–10 дней $-22,4/-4,1$ и $11,9/6,7$; 11–15 дней $-14,6/-2,1$ и $11,3^*/5,9$; 16–20 дней $-16,1/-2,4$ и $8,6^*/6,1$; 21–25 дней $-18,6/7,2$ и $9,2^*/6,3$; 26–30 дней $-21,7/9,7$ и $9,9^*/5,9$ мм рт. ст. ($*p<0,05$). Были найдены значимые коэффициенты корреляции между динамикой АД в течение промежутков времени 0–5 дней и динамикой АД через 24 недели после СД ПА: $r=0,72/0,76$; $p=0,002/0,000$ и вариабельностью “day by day” $-0,71/-0,15$; $p=0,002/0,07$.

Формирование гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и диастолической дисфункции сердца, нарушение ауторегуляции периферического и церебрального сосудистого тонуса, в том числе и его эндотелий-опосредованного компонента, непосредственно связано с ухудшением прогноза для пациентов: развитием и прогрессированием поражений жизненно важных органов и увеличением числа сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности пациентов с АГ [4, 14]. В ряде доказательных исследований с использованием медикаментозного лечения было показано, что регресс структурно-функциональных изменений сердца, восстановление эндотелиальной дисфункции и параметров цереброваскулярного резерва способны независимо положительно влиять на исходы заболевания [6, 8].

В связи с этим мы оценивали кардиопротективные эффекты ренальной денервации и динамику параметров церебрального сосудистого резерва. Одной из задач исследования был также поиск предикторов эффективности процедуры симпатической денервации почек. При соотносимых типах медикаментозного лечения и данных антропометрии, отсутствии гендерных различий и равных исходных значениях уровней и динамики АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), определяющими и

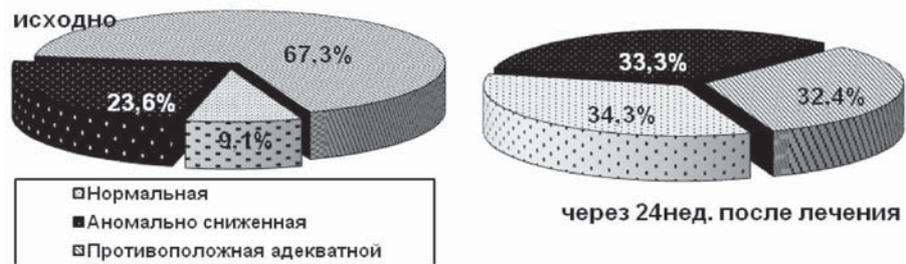


Рис. 1. Изменение типа реакции цереброваскулярного резерва исходно и через 24 недели после лечения при гипероксическом тесте

зависимыми параметрами регрессии массы миокарда ЛЖ были исходные значения толщины стенок ЛЖ. Значения межжелудочковой перегородки (МЖП) – $M/Me=15,6/15,0$ мм и задней стенки ЛЖ – $13,9/13,5$ мм и более имели прогностическую значимость для потенциальных респондеров снижения массы миокарда после СД ПА. Эффекты нормализации диастолической функции ЛЖ в 43% случаев следует расценивать как положительный кардиопротективный эффект ренальной денервации, способный повлиять на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. Мозговой кровоток был исходно/после ренальной денервации справа-слева: во внутренней сонной артерии – $181\pm62-148\pm76/179\pm56-174\pm55$; $p=0,31-0,28$; в позвоночной артерии – $205\pm56-194\pm58/202\pm63-210\pm74$ мл/мин; $p=0,09-0,32$; для средней мозговой артерии – $FV_m 46,3\pm7,2-45,3\pm11,3$ см/с; $p=0,6-0,7$ и $AcT 61,9\pm15,9/52,1\pm8,3$; $p=0,02$; $AcI 9,2\pm1,4/10,5\pm0,7$; $p=0,01$. При оценке церебрального сосудистого резерва площадь под кривой изменения скоростных показателей кровотока в средней мозговой артерии была различна по своей форме – реакция была сниженной и разнонаправленной. Между здоровыми добровольцами и пациентами с резистентной АГ наблюдались значимые различия коэффициентов и индексов, свидетельствующие о недостаточном снижении или повышении скоростных показателей на высоте теста с существенно замедленными силой и скоростью изменения размеров доплеровского слежка и реакцией восстановления. После процедуры у большинства пациентов происходили положительные изменения векторной направленности, силы и скорости реакций мозговых сосудов (рис. 1).

Было обнаружено, что у всех пациентов эндотелий-зависимая вазодилататорная способность периферической артерии была в 3 раза ниже у пациентов с резистентной АГ в ответ на равное изменение напряжения сдвига на эндотелии, при достаточно сохранном миогенном механизме дилатации периферических артерий исходно. После процедуры симпатической денервации ПА наблюдались значимые положительные изменения, особенно у пациентов, у которых были достигнуты целевые значения АД.

При оценке потенциальных эффектов симпатической почечной денервации речь идет на сегодняшний день преимущественно о кардиальных проявлениях, связанных с устранением гиперсимпатикотонии [13]. В проводимых зарубежных исследованиях не изучалась динамика

ка церебральных изменений после катетерной абляции почек. Мы оценивали не только антигипертензивный эффект ренальной денервации, но и ее влияние на выявленные исходно латентные структурные изменения головного мозга с позиций органопротективного эффекта проводимой процедуры. На основании динамики АД после ренальной денервации церебропротективная эффективность анализировалась нами в двух группах больных: у респондеров и нереспондеров. Было установлено, что в целом по группе обследованных через 6 мес. после ренальной денервации отмечалась некоторая положительная динамика ликвородинамических нарушений и перивентрикулярного лейкоареоза. При этом наиболее значительный эффект определялся в группе респондеров, что подтверждает факт регресса цереброваскулярных проявлений при снижении системного АД. У респондеров выявлялось достоверное уменьшение линейных размеров ликвородинамических пространств (снижение линейных размеров субарахноидальных пространств составило 12%, $p=0,03$), степени лейкоареоза (снижение составило 8%, $p=0,04$) и, как следствие, достоверное снижение интегративного индекса МРТ-признаков дисциркуляторной энцефалопатии (с $5,6\pm 1,4$ до $4,78\pm 1,3$; $p=0,01$). Вместе с тем даже в группе нереспондеров отмечалась тенденция к уменьшению некоторых анализируемых показателей (на 3–4%), что, вероятно, обусловлено небольшим снижением АД и симпатических влияний. Этот факт представляется очень важным, особенно в связи с имеющимися данными о том, что у больных АГ даже в случае небольшого, но длительного (в течение 3–5 лет) и стабильного снижения АД можно ожидать значительного улучшения отдаленного прогноза [1].

Оценивая влияние симпатической нервной системы (СНС) на развитие структурных изменений мозга, мы установили связь исходных величин АД и линейных размеров некоторых ликворосодержащих пространств с увеличением симпатических влияний: корреляцию линейных размеров тела и рогов боковых желудочков мозга и показателя симпатической активности ($r=0,55$, $p=0,002$; $r=0,53$, $p=0,003$). Кроме того, повышение вариабельности ЧСС, косвенно отражающее увеличение симпатической активации и вариабельности среднесуточного АД, обуславливает нестабильность и тенденцию к ухудшению ликвородинамики головного мозга после ренальной денервации. Этот факт находит объяснение в результатах ранее проведенных исследований, свидетельствующих о том, что повышение активности симпатической системы усиливает тоническое влияние на кровеносные сосуды головного мозга, в результате чего ухудшается его кровоснабжение [7].

Немаловажным является факт отсутствия отрицательной динамики количества фокальных поражений вещества головного мозга и лакун, что свидетельствует о безопасности проводимого вмешательства.

Таким образом, можно отметить, что проведенное нами исследование продемонстрировало церебральную безопасность нового метода лечения резистентной АГ, не было зарегистрировано значимой отрицательной динамики структурных поражений головного мозга. Помимо этого, отмечались положительные изменения со сторо-

ны ликворосодержащих структур: уменьшились линейные размеры боковых желудочков мозга, субарахноидальных пространств. Еще более важным представляется факт уменьшения степени выраженности перивентрикулярного лейкоареоза с учетом его клинического и прогностического значения.

Особую группу составляют больные с сочетанием АГ и СД, поскольку данная ассоциация ведет к многократному возрастанию риска инвалидирующих и фатальных кардиоваскулярных осложнений. СД – независимый фактор риска кардио- и цереброваскулярных осложнений, распространенность которого за период с 2000 по 2010 гг. увеличилась вдвое, и, по прогнозам статистиков, в последующие два десятилетия ожидается дальнейшее удвоение числа больных диабетом [2]. Одной из причин высокой частоты кардиоваскулярных осложнений у больных СД может быть его тесная связь с АГ, и, что особенно важно – с формированием резистентных форм АГ [11]. Патологической основой частого сочетания АГ и СД служит симпатическая гиперактивация [12], повышающая активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что запускает механизмы задержки натрия и воды и способствует формированию резистентной АГ. Ренальная денервация относится к числу новых нефармакологических методов лечения резистентной АГ, сопровождающихся не только антигипертензивным эффектом, но и потенциально благоприятным влиянием на метаболические показатели [5]. Таким образом, клиническая концепция снижения глобального симпатического тонуса заключается в возможности одномоментно влиять на 2 ведущих кардиоваскулярных фактора риска: на кровяное давление и диабетический статус. Вместе с тем данные, посвященные возможности улучшения течения СД после ренальной денервации, немногочисленны и не содержат сведений о характере связи между снижением АД и изменениями углеводного обмена. Кроме антигипертензивного эффекта ренальной денервации, мы также оценивали динамику базальной гликемии и гликированного гемоглобина (HbA1c) у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа.

У больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа ($n=27$) через 6 мес. отмечено значимое снижение офисного и амбулаторного АД ($-23,7/-11,1$ мм рт. ст. для офисного АД; $-12,8/-8$ мм рт. ст. для АД-24 ч) с достижением целевого уровня офисного систолического АД (САД) у 8 больных (30%). Кроме того, через 6 мес. после ренальной денервации имело место значимое уменьшение среднего уровня HbA1c (от $6,9\pm 1,8\%$ до $5,8\pm 1,5\%$, $p=0,04$), отмечалась тенденция к снижению базальной гликемии (от $8,7\pm 2,8$ до $7,7\pm 2,1$ ммоль/л, $p=0,07$), при этом у респондеров (по САД-24 ч) динамика HbA1c была более выраженной, чем у нереспондеров ($-2,4\pm 1,9$ и $-0,1\pm 0,8$, $p=0,02$).

Таким образом, ренальная денервация у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, оказывает выраженный гипотензивный эффект, а также благоприятное влияние на состояние углеводного обмена, более значимое у респондеров.

Обсуждение

Проблема АГ, устойчивой к медикаментозной терапии, в последние годы является одной из самых актуальных в кардиологии. По результатам различных эпидемиологических исследований, распространенность гипертонической болезни (ГБ) постепенно увеличивается, вместе с тем растет и частота встречаемости резистентной гипертензии, которая определяется у 10–20% больных АГ.

Больные резистентной АГ имеют более высокий риск развития тяжелых, в том числе летальных, сердечно-сосудистых осложнений, чем пациенты с контролируемой АГ. Происходит более раннее и выраженное поражение органов-мишеней, формирование ассоциированных клинических состояний, приводящих к инвалидизации, снижению качества и продолжительности жизни пациентов, нанося значительный социально-экономический ущерб.

В настоящее время наиболее активно изучаемым и постепенно распространяющимся инвазивным способом лечения резистентной ГБ является эндоваскулярная денервация почек. Данная процедура рассматривается в большинстве стран мира в качестве нового метода снижения уровня АД в ходе проведения различных клинических испытаний.

Разработанный нами оригинальный метод ренальной денервации с воздействием в дистальной части ПА в соответствии с данными о дистальной конвергенции почечного сплетения показал более высокую эффективность вмешательства, продемонстрировав более выраженное снижение АД по сравнению со стандартным методом ренальной денервации при аналогичной безопасности.

К настоящему времени убедительно доказана связь между уровнем АД и формированием поражений органов-мишеней, развитием ассоциированных клинических состояний и осложнений. АГ всегда рано или поздно оказывает повреждающее действие на сердце, головной мозг и почки. Возможность обоснованно и дифференцированно организовать профилактику органных осложнений АГ является важной и недостаточно решенной проблемой современной медицины. Поэтому оценка органопротективных эффектов любого антигипертензивного вмешательства является чрезвычайно актуальной.

В ходе исследования было установлено, что длительное, во многих случаях прогрессивно нарастающее гипотензивное действие вмешательства сопровождалось выраженными кардиопротективными эффектами в виде уменьшения ММ ЛЖ и улучшения его диастолической функции у части пациентов, что позволило определить критерии потенциальных респондеров кардиопротективного эффекта. При соотносимых типах медикаментозного лечения и данных антропометрии, отсутствии гендерных различий и равных исходных значениях уровней и динамики АД и ЧСС, определяющими и зависимыми параметрами регрессии ММ ЛЖ являются исходные значения толщины стенок ЛЖ: значения МЖП – М/Ме = 15,6/15,0 мм и ЗС ЛЖ – 13,9/13,5 мм.

Поражение головного мозга при АГ связано чаще не с патологией крупных экстракраниальных артерий и основных интракраниальных ветвей, а с поражением мел-

ких мозговых артерий (церебральная микроангиопатия) и нарушениями цереброваскулярного резерва. В связи с этим являются важными полученные в ходе исследования данные о том, что различные типы нарушений цереброваскулярного резерва у пациентов с резистентной АГ могут быть значительно улучшены после применения нового метода ренальной денервации. Улучшение показателей церебрососудистой реактивности под влиянием ренальной денервации, обнаруженное при проведении проб с гипоксией и гипероксией, вероятнее всего, обусловлено уменьшением симпатических вазоконстрикторных влияний.

Известно, что своевременное выявление начальных проявлений цереброваскулярного поражения может предупредить развитие осложнений. Исследования на экспериментальных животных показали, что АГ вызывает разрежение микроциркуляторной сети во многих тканях. Утрата даже небольшого количества микрососудов отражается на перфузии головного мозга, особенно белого вещества, что является основой для формирования латентного поражения головного мозга, которое постепенно приводит к развитию клинических проявлений дисциркуляторной энцефалопатии, деменции и инсульта. Проведенное нами исследование продемонстрировало церебральную безопасность нового метода лечения резистентной АГ, не было зарегистрировано значимой отрицательной динамики структурных поражений головного мозга. Помимо этого, отмечались положительные изменения со стороны ликворосодержащих структур: уменьшились линейные размеры боковых желудочков мозга, субарахноидальных пространств. Еще более важным представляется факт уменьшения степени выраженной перивентрикулярной лейкоареоза с учетом его клинического и прогностического значения как предиктора нарушения когнитивных функций, формирования деменции и развития мозговых инсультов.

Следует также отметить благоприятные метаболические эффекты вмешательства. У больных резистентной АГ в сочетании с СД 2-го типа проведение ренальной денервации приводило к улучшению показателей углеводного обмена, что достоверно подтверждалось снижением уровня гликогемоглобина. Возможным механизмом положительного влияния ренальной денервации на состояние углеводного обмена может быть непосредственное снижение глобального симпатического тонуса с подавлением секреции глюкагона и ослабления глюконеогенеза в печени, а также уменьшением стимуляции альфа-адренорецепторов. Закономерно, что степень снижения гликогемоглобина имела тенденцию к зависимости от выраженности гипотензивного эффекта.

Выводы

В результате выполненного исследования оптимизирован метод проведения ренальной денервации, впервые документированы органопротективные и благоприятные метаболические эффекты вмешательства.

Таким образом, результаты настоящего исследования продемонстрировали выраженный стойкий антигипертензивный эффект ренальной денервации, а также поло-

жительное органопротективное действие этого метода.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Литература

1. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А. Лечение артериальной гипертонии у больных старших возрастов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений // Рос. кардиол. журн. – 2006. – № 5(61). – С. 82–87.
2. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации // Сахарный диабет. – 2011. – № 1. – С. 15–18.
3. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients // Circulation. – 2012. – Vol. 125(13). – P. 1635–1642.
4. Caterina A.R., Leone A.M. Why beta-blockers should not be used as first choice in uncomplicated hypertension // Am. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 105. – P. 1433–1438.
5. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // BMJ. – 2009. – Vol. 338. – P. b1665.
6. Lemke H., de Castro A.G., Schlattmann P. et al. Cerebrovascular reactivity over time-course – from major depressive episode to remission // J. Psychiatr. Res. – 2010. – Vol. 44(3). – P. 132–136.
7. Maeda M. et al. The sympathoexcitatory pathway from the CVL to the RVL for controlling brain vessels // Tzu Chi Medical Journal. – 2008. – Vol. 20, Issue 4. – P. 243–247.
8. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines 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). Task Force Members // J. Hypertension. – 2013. – Vol. 31(7). – P. 1281–1357.
9. Mahfoud F., Schlaich M., Kindermann I. et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study // Circulation. – 2011. – Vol. 123. – P. 1940–1946.
10. Pancholy S. Meta-analysis of the effect of renal denervation on blood pressure and pulse pressure in patients with resistant systemic hypertension // Am. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 114, Issue 6. – P. 856–861.
11. Gijo n-Conde T., Graciani A., Banegas J.R. Resistant hypertension: demography and clinical characteristics in 6292 patients in a primary health care setting // Rev. Esp. Cardiol. – 2014. – Vol. 67(4). – P. 270–276.
12. Oliva R.V., Bakris G.L. Sympathetic activation in resistant hypertension: theory and therapy // Semin. Nephrol. – 2014. – Vol. 34, No. 5. – P. 550–559.
13. Parati G., Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 1058–1066.
14. Shim C.Y., Hong G.R., Park S. et al. Impact of central hemodynamics on left ventricular function in individuals with an exaggerated blood pressure response to exercise // J. Hypertension. – 2015. – Vol. 33. – P. 612–620.
15. Howard J.P., Nowbar A.N., Francis D.P. Size of blood pressure reduction from renal denervation: insights from meta-analysis of antihypertensive drug trials of 4,121 patients with focus on trial design: the CONVERGE report // Heart. – 2013. – Vol. 99(21). – P. 1579–1587.
16. Zeymer U. et al. Incidence of resistant hypertension and prognostic impact on clinical events during 2-year follow-up in outpatients with hypertension results of the registry // J. Hypertension. – 2013. – Vol. 31, Suppl. A. – P. 117.

Поступила 15.04.2015

Сведения об авторах

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

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

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

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

E-mail: semke@cardio-tomsk.ru.

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

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

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

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

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

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

Ситкова Екатерина Сергеевна, научный сотрудник отделения артериальных гипертоний НИИ кардиологии.

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

Личикаки Валерия Анатольевна, младший научный сотрудник отделения артериальных гипертоний НИИ кардиологии.

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

Трисс Сергей Владимирович, канд. мед. наук, заведующий отделением артериальных гипертоний НИИ кардиологии.

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