

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-78-88>

ВЛИЯНИЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

ЧИЧКОВА Т.Ю.*, МАМЧУР С.Е., РОМАНОВА М.П., ХОМЕНКО Е.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Оценить динамику показателей суточного профиля артериального давления (АД) после выполнения ренальной денервации (РД) в сравнении с группой медикаментозной терапии.

Материал и методы. В проспективное клиническое исследование включено 45 пациентов с наличием критериев резистентной АГ – 21 мужчина и 24 женщины, средний возраст 53 (43;66) лет. 25 пациентам была проведена РД с применением технологии Vessix renal denervation system, 20 пациентов составили группу консервативной терапии. Исходно и через 12 месяцев после РД проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с оценкой параметров суточного профиля АД.

Результаты. Через 12 месяцев группа РД характеризовалась выраженной положительной динамикой в виде достоверного снижения показателей офисного систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) на 33 и 15 мм рт. ст. и среднего САД и ДАД по данным СМАД на 29 и 12 мм рт. ст., соответственно ($p \leq 0,05$). В группе РД также выявлено снижение вариабельности САД днем на 6 (5;12) мм рт. ст. и ночью на

7 (7;10) мм рт. ст. ($p \leq 0,05$), без влияния на вариабельность ДАД. Не было выявлено динамики утреннего подъема АД в исследуемых группах, хотя утреннее САД после выполнения денервации имело тенденцию к снижению со 174 (130;180) мм рт. ст. до 156 (130;165) мм рт. ст., ($p = 0,06$). К 12 месяцам наблюдения количество пациентов с нормальным типом снижения АД («dipper») в ночное время увеличилось с 16 до 44% ($p = 0,015$). В группе консервативной терапии достоверной динамики суточного профиля АД не выявлено.

Заключение. Отдаленная эффективность РД превосходит консервативную тактику в отношении снижения офисных и средних значений АД, а также оказывает положительное влияние на показатели суточного профиля АД.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, ренальная денервация, суточный профиль артериального давления.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Для цитирования:

Чичкова Т.Ю., Мамчур С.Е., Романова М.П., Хоменко Е.А. Влияние ренальной денервации на показатели суточного профиля артериального давления у пациентов с резистентной гипертензией // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т.4, №4. С. 78-88. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-78-88>

*Корреспонденцию адресовать:

Чичкова Татьяна Юрьевна, 650002, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6, E-mail: chi4cova@ya.ru
© Чичкова Т.Ю. и др.

ORIGINAL RESEARCH

IMPACT OF RENAL DENERVATION ON 24-HOUR BLOOD PRESSURE PATTERN IN PATIENTS WITH RESISTANT HYPERTENSION

TATIANA YU. CHICHKOVA*, SERGEY E. MAMCHUR, MARIA P. ROMANOVA, EGOR A. KHOMENKO

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. To estimate the dynamics of 24-hour blood pressure pattern in patients with resistant hypertension after renal denervation in comparison with the conservative treatment group.

Methods. We enrolled 45 patients (21 men and 24 women, mean age 53 (43-66) years) with resistant hypertension. Renal denervation was performed in 25 patients using Vessix renal denervation system while the conservative treatment group included 20 patients. Monitoring of 24-hour blood pressure pattern was performed before renal denervation and after 1 year of follow-up.

Results. Twelve months after renal denervation, patients with resistant hypertension had a significant reduction in office blood pressure (33 and 15 mmHg for systolic and diastolic blood pressure, respectively) and 24-hour average blood pressure (29 and 12 mmHg, for systolic and diastolic blood pressure, respectively). Another beneficial effect of renal denervation was a decrease in systolic blood pressure variability both throughout the day and at night (6

(5-12) and 7 (7-10) mmHg, respectively); however, no changes in diastolic blood pressure variability have been registered. Despite renal denervation did not affect the morning blood pressure surge, morning systolic blood pressure reduced from 174 (130-180) mmHg to 156 (130-165) mmHg. After 1 year of follow-up, the proportion of dippers increased from 16 to 44%. In contrast to the patients who underwent renal denervation, there were no significant changes in 24-hour blood pressure pattern in the conservative treatment group.

Conclusion. After 1 year of follow-up, renal denervation can be considered as an option superior to conservative treatment in patients with resistant hypertension, as it significantly improved 24-hour blood pressure pattern.

Keywords: resistant arterial hypertension, renal denervation, 24-hour blood pressure pattern.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.



For citation:

Tatiana Yu. Chichkova, Sergey E. Mamchur, Maria P. Romanova, Egor A. Khomenko. Impact of renal denervation on 24-hour blood pressure pattern in patients with resistant hypertension. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (4): 78-88. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-78-88>

**Corresponding author:

Dr. Tatiana Yu. Chichkova, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation E-mail: chi4cova@ya.ru
© Chichkova T.Yu. et al.

Введение

Уровень повышения артериального давления (АД) в настоящее время признан одним из важнейших предикторов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Несмотря на активное развитие фармакологических и интервенционных подходов к лечению артериальной гипертензии (АГ) частота достижения контроля АД остается низкой [1]. Применение методов суточного мониторирования АД (СМАД) позволило рассматривать его изменение в течение суток как непрерывный динамический процесс, находящийся под контролем автономной нервной системы. Как известно, уже на ранних стадиях развития АГ происходят нарушения циркадного ритма АД. В последние годы большое внимание привлекают такие параметры суточного профиля АД, как вариабельность, ночное снижение АД, а также динамика его повышения

в ранние утренние часы. Известно, что именно ранние утренние часы характеризуются самой высокой частотой развития сердечно-сосудистых катастроф, включая инфаркт миокарда, внезапную сердечную смерть и инсульт [2, 3]. В ряде клинических исследований было показано, что повышение АД в ночное время и утренние часы является более сильным предиктором кардиоваскулярных событий, нежели дневные или офисные значения [4, 5].

Идеальным можно считать лишь такой контроль АД, при котором не только достигаются целевые значения, но и сохраняются адекватные параметры циркадного профиля. Модуляция тонуса автономной нервной системы методом ренальной денервации (РД) рассматривается в качестве одного из вариантов лечения резистентной АГ, особенно в условиях низкой приверженности к терапии. Согласно клиниче-

ским рекомендациям ESC от 2018 г. применение РД не является рекомендованным для реальной клинической практики и требует дальнейшего изучения. Во многом этому послужили результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ) Symplicity HTN 3, не продемонстрировавшие преимуществ метода. Тем не менее, дизайн данного исследования, в частности отсутствие единых технических подходов к проведению денервации, явились основанием для шквала критики его результатов. Относительно недавно были представлены результаты рандомизированных исследований РД с применением различных технических устройств, SPYRAL HTN ON-MED, RADIANCE HTN SOLO и SPYRAL HTN OFF-MED, продемонстрировавших преимущества метода в лечении резистентной АГ [6–8].

Данные о влиянии РД на показатели профиля АД неоднозначны и демонстрируют крайне высокую дисперсию результатов. При этом в ряде работ показано положительное влияние на профиль ночного АД и утренний пик его повышения [9–11]. Таким образом, изучение влияния денервации почечных артерий на параметры суточного профиля АД еще более актуально, чем изучение стандартных средних и офисных значений.

Цель исследования

Оценить динамику показателей суточного профиля АД после выполнения РД в сравнении с группой медикаментозной терапии.

Материал и методы

В проспективное клиническое исследование включено 45 пациентов с наличием критериев резистентной АГ (АД более 140 мм рт. ст. для систолического артериального давления (САД) и 90 мм рт. ст. для диастолического артериального давления (ДАД) на фоне приема не менее трех классов антигипертензивных препаратов в терапевтических дозах, включая диуретик). Критерии исключения: наличие вторичного варианта АГ, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 45 мл/мин/1,73м² (MDRD), сахарный диабет (СД) 1 типа, беременность, наличие аллергических реакций на йод и контрастное вещество, наличие значимого стеноза одной из почечных артерий (более 50%). Для группы денервации (n=25) дополнительным критерием исключения явилось наличие вариантной анатомии (множественные по-

чечные артерии, раннее отхождение ветвей почечных артерий), т. к. в работе применялась технология Vessix renal denervation system (Boston Scientific, США), которая требовательна к анатомическому фактору. Для предоперационной оценки анатомии почечных артерий всем пациентам проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием с использованием 64-срезового компьютерного томографа Somaton Sensation 64 (Siemens, ФРГ). Кроме того, интраоперационно для оценки «острой» эффективности до и после абляции в 2 зонах почечной артерии (проксимально и дистально) проводилась стимуляция почечных нервов с частотой 20 Гц, амплитудой 12 мА, продолжительностью 60 с. Оценивалась разница между максимальными значениями САД на фоне стимуляции для каждого участка каждой почечной артерии. В случае если «острый» эффект снижения САД составлял менее 10 мм рт. ст., пациент исключался из дальнейшего анализа.

Группу контроля составили 20 пациентов, 10 из которых имели добавочные артерии, 10 – отказались от проведения вмешательства, но согласились продолжить наблюдение. Во всех случаях подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Вмешательство выполнялось с применением инфузии гепарина под контролем активированного времени свертывания. В послеоперационном периоде в течение 1 месяца назначалась комбинация клопидогреля и аспирина. Период наблюдения составил 14±2 месяца. В ходе наблюдения интенсификации медикаментозной терапии не проводилось.

Офисное АД оценивалось на каждом очном визите с применением устройства Omron HEM-907, (Omron Healthcare, США) в покое согласно существующим рекомендациям. Суточное мониторирование АД (СМАД) для оценки показателей суточного профиля выполнялось исходно и через 12 месяцев после вмешательства. Применялась система автоматического измерения АД АВРМ 04 (Meditech, Венгрия). Измерения проводились с интервалом в 30 минут. Оценивались среднесуточные показатели АД, средние дневные и ночные значения. Вариабельность АД рассчитывалась как стандартное отклонение от средней величины за дневной и ночной периоды. Критические значения этого показателя составляют менее 15 мм рт. ст. для САД, менее 14 мм рт. ст. для дневного

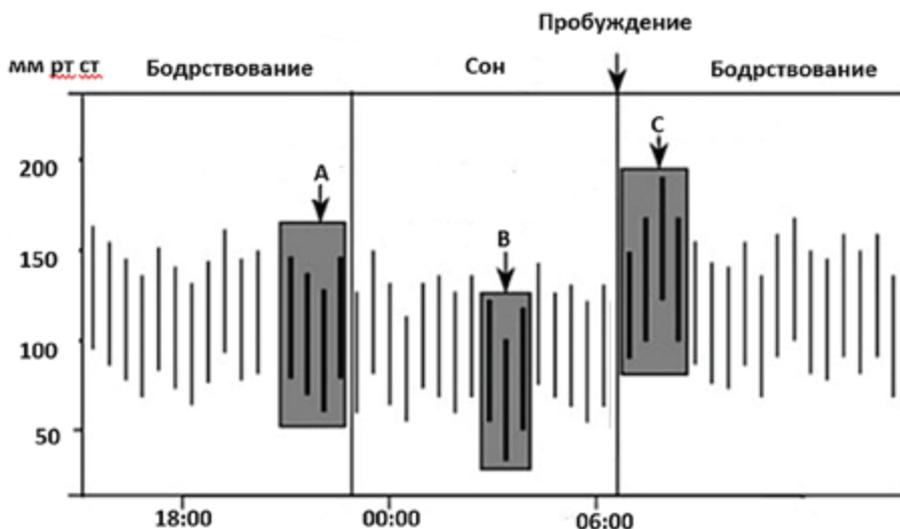


Рисунок 1.

Определение параметров суточного профиля АД. А – вечернее САД; В – минимальное САД в ночное время; С – утреннее САД [4].

Figure 1.

Definition of 24-hour blood pressure parameters. A – evening blood pressure; B – minimal night-time blood pressure; C – morning blood pressure [4].

повышения ДАД и 12 мм рт. ст. – для ночного. Индекс времени АД использовался для количественной оценки величины нагрузки давлением и определялся как процент времени, в течение которого величины АД превышали 140/90 мм рт. ст. для дневного и 130/80 – для ночного АД. Утренний подъем АД мы определяли как разницу между средними значениями утреннего САД в течение 2 часов после пробуждения и минимального САД в ночное время (среднего от самого низкого значения САД и 2 смежных измерений в ночное время). Ночное снижение САД определялось как разница между САД, измеренного за 2 часа до отхода ко сну, и среднего от самого низкого значения САД и 2 смежных измерений в ночное время (рисунок 1).

Степень ночного снижения АД (dip%) рассчитывалось по формуле: $100 \cdot (1 - \text{среднее АД ночь}) / \text{среднее АД день}$. В зависимости от характера ночного профиля АД выделялись следующие типы: dipper (снижение АД на 10-20%), non-dipper (0-10%), reverse dipper (менее 0%) и extreme dipper (снижение АД на >20%).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Medcalc v 18.2 (Softwa, Бельгия). Количественные величины представлены в виде медианы, Me (Lq; Uq), или среднего, $M \pm SD$. Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных частот. Сравнение двух групп по количественному признаку проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков применялся критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Динамика количественных признаков изучалась с помощью критерия Уилкоксона. За уровень статистической значимости принималось значение $p \leq 0,05$.

Результаты

По исходной клинической характеристике и основным изучаемым параметрам суточного профиля АД группы РД и медикаментозной терапии были сопоставимы, статистически значимых различий достигли лишь большие значения офисного ДАД в группе РД (таблица 1).

В настоящий анализ в группу РД для исключения влияния технических аспектов вмешательства были включены только пациенты с типичной анатомией почечных артерий, в которых было возможно осуществление воздействия на всем протяжении. В то же время в группу медикаментозной терапии вошли пациенты с различными анатомическими вариантами, в том числе добавочными почечными артериями ($n=10$). В проанализированных литературных источниках связь между наличием добавочных артерий и развитием АГ не доказана, в связи с чем мы допустили использование данной группы сравнения. Изначально группы характеризовались преимущественно систолодиастолической АГ с высокими значениями нагрузки САД и ДАД в течение суток несмотря на прием в среднем 5 (4; 6) классов антигипертензивных препаратов в терапевтических дозах. В группе РД медиана среднесуточного САД составила 164 (156; 185) мм рт. ст., ДАД – 99 (80; 110) мм рт. ст., в группе контроля – 156 (145; 180) мм рт. ст. и 90 (85; 105) мм рт. ст. соответственно ($p > 0,05$). Большая часть пациентов в обеих группах характеризовалась нарушением ночного профиля АД. Лишь 3 пациента (15%) группы контроля и 4 (16%) группы РД исходно были отнесены к категории «dipper», что соответствует физиологичному циркадному ритму. Во всех случаях пациенты получали диуретики, до момента включения в

Таблица 1.

Клиническая характеристика исследуемой выборки

Table 1.

Baseline characteristics of the patients with resistant hypertension

Параметр <i>Parameter</i>	Группа РД <i>Renal denervation</i> n=25	Группа консервативной терапии <i>Conservative treatment</i> n=20	p
Пол, мужчины, (%) <i>Gender, males (%)</i>	12 (48)	9 (45)	0,88
Возраст, лет, Me (Lq; Uq) <i>Age, years, median (lower to upper quartile)</i>	53(43; 65)	56 (50; 66)	0,67
СД 2 типа, n (%) <i>Type 2 diabetes mellitus, n (%)</i>	11 (44,0)	8 (40)	0,12
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ² <i>Body mass index, kg/m²</i>	28±5	27±6	0,88
ОНМК в анамнезе, n (%) <i>Past medical history of stroke, n (%)</i>	4 (16)	3 (15)	0,27
ИБС в анамнезе, n (%) <i>Past medical history of coronary artery disease, n (%)</i>	7 (28)	6 (30)	0,34
СКФ (MDRD), мл/мин/м ² <i>Glomerular filtration rate (MDRD formula). mL/min/m²</i>	60 (52; 78)	61 (55; 73)	0,83
Офисное АД <i>Office blood pressure</i>			
Офисное САД, мм рт. ст. <i>Systolic blood pressure, mmHg</i>	182 (160; 185)	170 (150; 190)	0,10
Офисное ДАД, мм рт. ст. <i>Diastolic blood pressure, mmHg</i>	112 (90; 120)	90 (90; 110)	0,02
Данные СМАД <i>24-hour blood pressure pattern</i>			
Среднее САД, мм рт. ст. <i>Mean systolic blood pressure, mmHg</i>	164 (156; 185)	156 (145; 180)	0,08
Среднее ДАД, мм рт. ст. <i>Mean diastolic blood pressure, mmHg</i>	99 (80; 110)	90(85;105)	0,67
Индекс времени САД, % <i>Systolic pressure-time index, %</i>	96 (50; 100)	85(64; 100)	0,37
Индекс времени ДАД, % <i>Diastolic pressure-time index, %</i>	81 (50; 90)	91 (25; 90)	0,37
Вариабельность САД (день), мм рт. ст. <i>Systolic blood pressure variability (day), mmHg</i>	17 (15; 30)	19 (16; 25)	0,18
Вариабельность САД (ночь), мм рт. ст. <i>Systolic blood pressure variability (night), mmHg</i>	15 (15; 20)	18 (16; 22)	0,09
Вариабельность ДАД (день), мм рт. ст. <i>Diastolic blood pressure variability (day), mmHg</i>	14 (12;19)	19 (10; 20)	0,29
Вариабельность ДАД (ночь), мм рт. ст. <i>Diastolic blood pressure variability (night), mmHg</i>	16 (10;19)	15(10;15)	0,57
Утренний подъем, Δ, мм рт. ст. <i>Morning blood pressure surge, Δ, mmHg</i>	28 (15; 40)	25 (20; 37)	0,88
Степень снижения САД, Dip (%) <i>Decrease in systolic blood pressure, Dip (%)</i>	12 (0; 15)	15 (0;15)	0,90
Степень снижения ДАД, Dip (%) <i>Decrease in diastolic blood pressure, Dip (%)</i>	13 (5;10)	13 (10; 13)	0,90
Тип ночного снижения САД <i>Type of night-time systolic blood pressure decrease</i>			
Reverse dipper, n (%)	10 (40)	8 (40)	0,67
Non-dipper, n (%)	11 (44)	9 (45)	
Dipper, n (%)	4 (16)	3 (15)	

Антигипертензивная терапия <i>Antihypertensive treatment</i>			
Количество препаратов <i>Number of drugs</i>	5 (4; 6)	5 (4; 6)	1,0
Диуретики, n (%) <i>Diuretics, n (%)</i>	25 (100)	20 (100)	0,9
иАПФ/АРА, n (%) <i>Angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers, n (%)</i>	25 (100)	20 (100)	0,9
Антагонисты кальция, n (%) <i>Calcium channel blockers, n (%)</i>	21 (84)	18 (90)	0,67
β-адреноблокаторы, n (%) <i>Beta blockers, n (%)</i>	24 (96)	18 (90)	0,12
α-адреноблокаторы, n (%) <i>Alpha blockers, n (%)</i>	4 (16,6)	4 (20)	0,22
Моксонидин, n (%) <i>Moxonidine, n (%)</i>	18 (75)	17 (85)	0,23
Антагонисты альдостерона, n (%) <i>aldosterone antagonists, n (%)</i>	8 (33,3)	16 (80)	0,02

исследование и проведения СМАД в течение 8 недель находились на стабильной оптимизированной терапии. Группа консервативной терапии характеризовалась достоверно большей ча-

стотой применения спиронолактона – 80% против 33% (p=0,02).

Динамика контрольных показателей АД через 12 месяцев приведена в **таблице 2**.

Параметр <i>Parameter</i>	Исходно <i>Baseline</i>	12 месяцев <i>One year of follow-up</i>	p _{A-B}	p _{B(1-2)}
	А	В		
Группа консервативной терапии, n = 20 <i>Conservative treatment, n = 20</i>				
Офисное САД, мм рт. ст. <i>Office systolic blood pressure, mmHg</i>	170 (150; 190)	169 (155; 180)	0,25	0,002
Офисное ДАД, мм рт. ст. <i>Office diastolic blood pressure, mmHg</i>	90 (90; 110)	85 (80; 110)	0,92	0,66
Среднее САД, мм рт. ст. <i>Mean systolic blood pressure, mmHg</i>	166 (145; 180)	164 (146; 176)	0,90	0,002
Среднее ДАД, мм рт. ст. <i>Mean diastolic blood pressure, mmHg</i>	90(85;105)	91 (85; 100)	0,96	0,001
Индекс времени САД, % <i>Systolic pressure-time index, %</i>	100(64; 100)	85 (64; 100)	0,89	0,01
Индекс времени ДАД, % <i>Diastolic pressure-time index, %</i>	80 (25; 90)	60 (22;90)	0,96	0,031
1 Вариабельность САД (день), мм рт. ст. <i>Systolic blood pressure variability (day), mmHg</i>	19 (16; 25)	15 (14; 25)	0,98	0,04
Вариабельность САД (ночь), мм рт. ст. <i>Systolic blood pressure variability (night), mmHg</i>	18 (16; 22)	20 (17;22)	0,87	0,05
Вариабельность ДАД (день), мм рт. ст. <i>Diastolic blood pressure variability (day), mmHg</i>	12 (10; 15)	19 (10; 20)	0,99	0,76
Вариабельность ДАД (ночь), мм рт. ст. <i>Diastolic blood pressure variability (night), mmHg</i>	15(10;15)	9 (9; 15)	0,67	0,68
Утренний подъем, Δ, мм рт. ст. <i>Morning blood pressure surge, Δ, mmHg</i>	25 (20; 37)	20 (18;33)	0,54	0,77
РД, n = 25 <i>Resistant hypertension, n = 25</i>				
Офисное САД, мм рт. ст. <i>Office systolic blood pressure, mmHg</i>	182 (160; 185)	145 (133; 155)	0,0005	0,002
Офисное ДАД, мм рт. ст. <i>Office diastolic blood pressure, mmHg</i>	112 (90; 120)	85 (76; 94)	0,001	0,66
Среднее САД, мм рт. ст. <i>Mean systolic blood pressure, mmHg</i>	164 (156; 185)	135 (128; 152)	0,03	0,002
Среднее ДАД, мм рт. ст. <i>Mean diastolic blood pressure, mmHg</i>	99 (80; 110)	82 (74; 91)	0,03	0,001

Таблица 2.

Динамика показателей офисного и суточного мониторирования АД, Me (Lq; Uq)

Table 2.

Changes in office and 24-hour blood pressure pattern, median (lower to upper quartile)

2	Среднее ДАД, мм рт. ст. <i>Mean diastolic blood pressure, mmHg</i>	99 (80; 110)	82 (74; 91)	0,03	0,001
	Индекс времени САД, % <i>Systolic pressure-time index, %</i>	96 (50; 100)	25 (15; 50)	0,03	0,01
	Индекс времени ДАД, % <i>Diastolic pressure-time index, %</i>	81 (50; 90)	45 (28; 50)	0,03	0,031
	Вариабельность САД (день), мм рт. ст. <i>Systolic blood pressure variability (day), mmHg</i>	17 (15; 30)	11 (5;20)	0,03	0,04
	Вариабельность САД (ночь), мм рт. ст. <i>Systolic blood pressure variability (night), mmHg</i>	15 (15; 20)	8 (5;15)	0,04	0,05
	Вариабельность ДАД (день), мм рт. ст. <i>Diastolic blood pressure variability (day), mmHg</i>	14 (12;19)	10 (9; 15)	0,06	0,76
	Вариабельность ДАД (ночь), мм рт. ст. <i>Diastolic blood pressure variability (night), mmHg</i>	16 (10;19)	14 (9;20)	0,89	0,68
	Утренний подъем, Δ, мм рт. ст. <i>Morning blood pressure surge, Δ, mmHg</i>	28 (15; 40)	22 (10; 20)	0,07	0,77

Рисунок 2.

Динамика показателей офисного АД и данных СМАД исходно и через 12 месяцев наблюдения.

Figure 2.

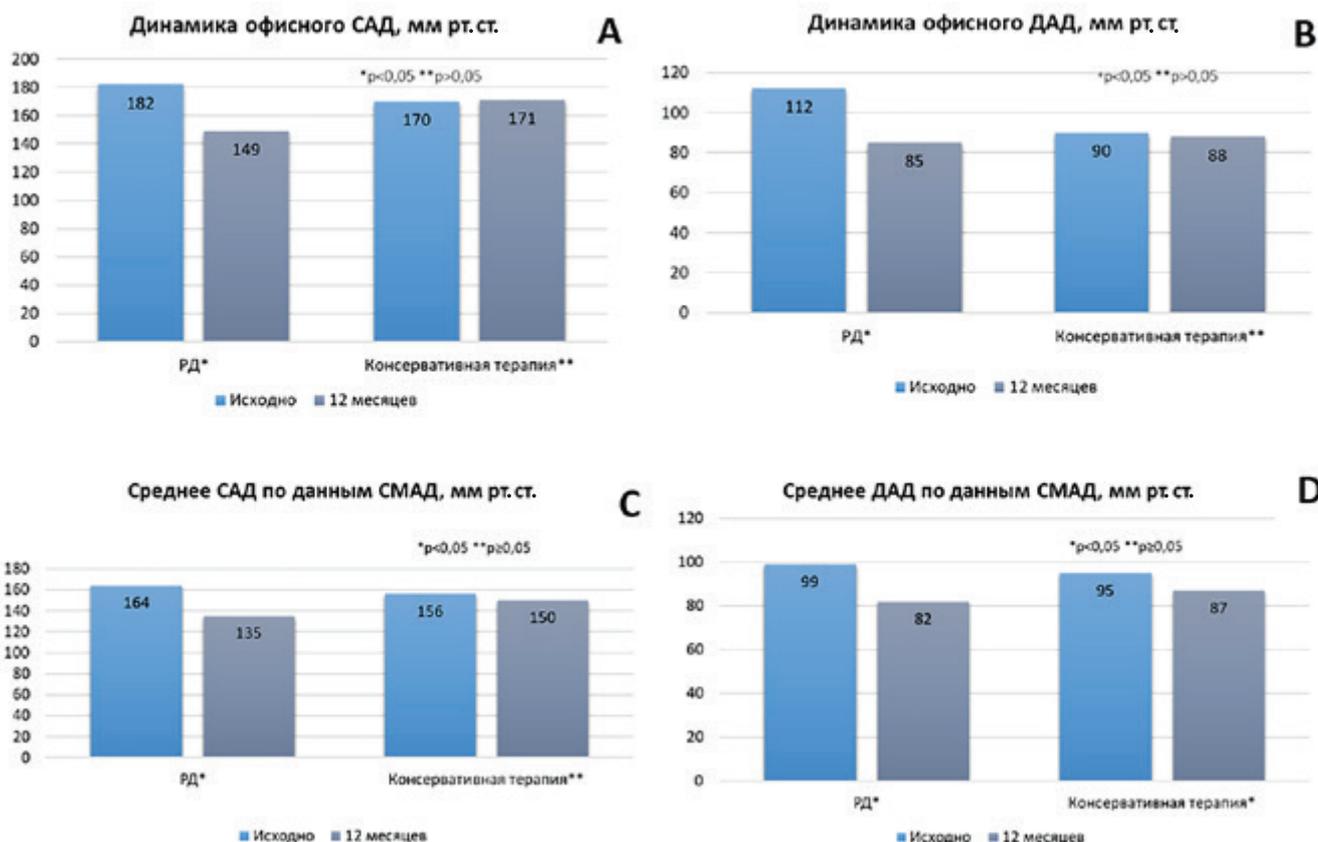
Changes in office blood pressure (A, B) and 24-hour blood pressure pattern (C, D) from the baseline to 1 year of follow-up.

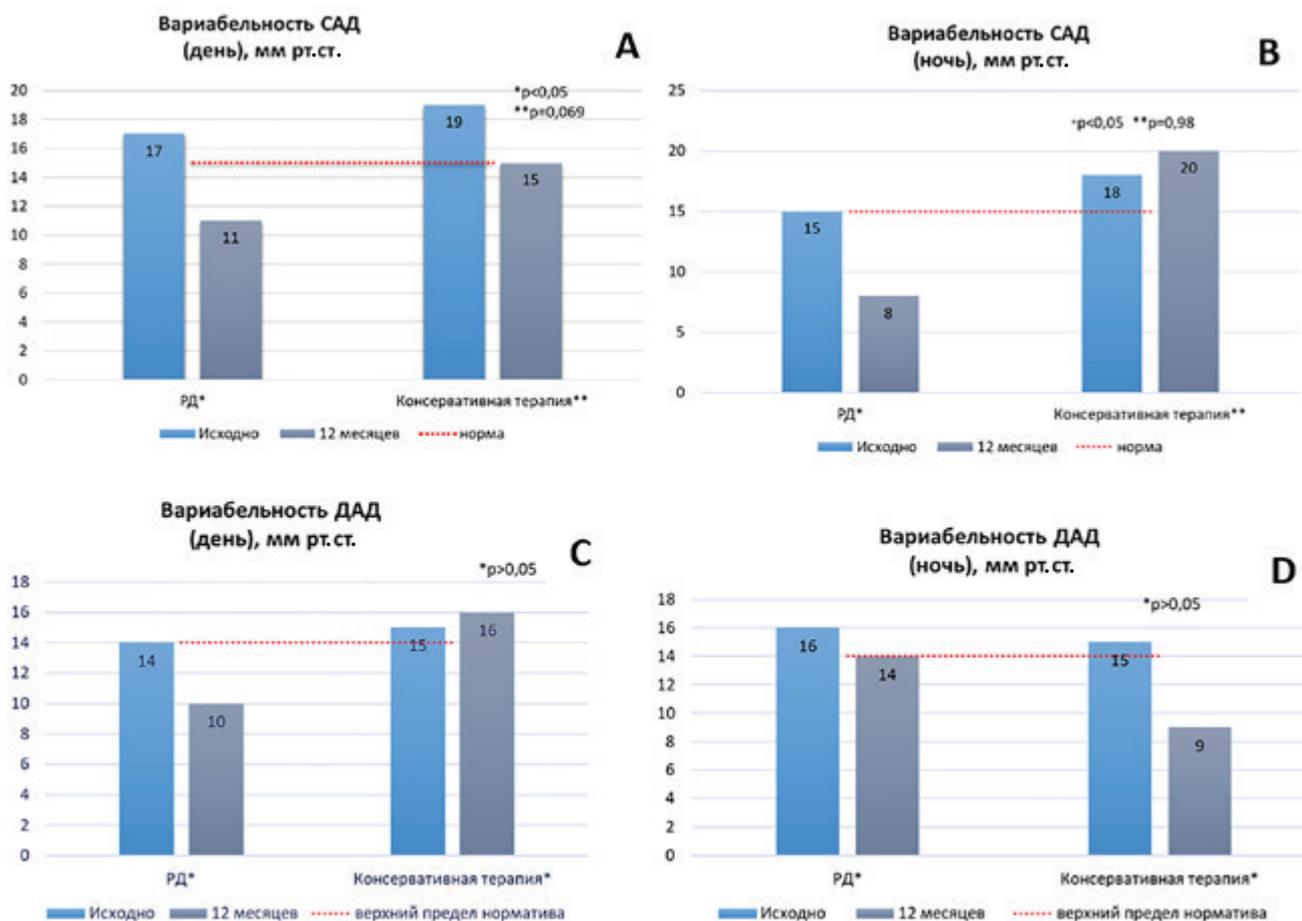
Группа РД характеризовалась выраженной положительной динамикой в виде достоверного снижения показателей офисного САД и ДАД на 33 и 15 мм рт. ст. и среднего САД и ДАД на 29 и 12 мм рт. ст. соответственно ($p \leq 0,05$). В группе консервативной терапии динамики не выявлено (**рисунок 2**).

В группе РД выявлена достоверная динамика показателей вариабельности АД. Исходно во всех

исследуемых группах данный параметр превышал или находился на верхнем пределе нормативных значений. После выполнения денервации группа РД продемонстрировала достоверное снижение показателей вариабельности САД днем на 6 (5;12) мм рт. ст. и ночью на 7 (7;10) мм рт. ст. ($p \leq 0,05$) без влияния на вариабельность ДАД (**рисунок 3**).

В группе консервативной терапии динамики вариабельности АД не выявлено. Хотя у боль-





▲
Рисунок 3.

Динамика показателей вариабельности: А, В – САД (день/ночь); С, D – ДАД (день/ночь)

Figure 3.
Changes in blood pressure variability: A, B – systolic blood pressure (day/night); C, D – diastolic blood pressure (day/night)

шинства пациентов группы РД имело место значительное снижение уровня АД и достижение нормативных показателей вариабельности САД, целевые показатели АД были достигнуты лишь в у 5 человек исследуемой группы (20 %).

Немаловажным фактором в оценке результатов лечения является индекс времени АД, который используется для количественной оценки величины нагрузки давлением, оказываемой на органы-мишени, и определяется как процент времени, в течение которого величины АД превышают «безопасный» уровень (140/90 для дневного и 130/80 мм рт. ст. для ночного АД). В исследуемой выборке медиана индекса времени составила 88% (64;98) для дневного, 81% (62;100) для ночного САД, а также 72% (65;88) и 62 % (48;90) для дневного и ночного ДАД соответственно. Исходно межгрупповых отличий по данному показателю не выявлено. Через год после выполнения РД отмечена достоверная динамика в снижении всех показателей нагрузки временем АД: нагрузка САД снизилась со 100 до 25% ($p=0,03$), ДАД с 90 до 45 % ($p=0,03$). В контрольной группе изменений не выявлено.

Несмотря на достоверное преимущество применения РД в дополнение к консервативному лечению достигнутые значения показателя нагрузки временем АД превышали верхние границы допустимого норматива.

Тем не менее у ряда пациентов удалось добиться не только целевых значений АД, но и получить относительную нормализацию суточных профилей АД. На рисунке 4 (А) представлены результаты СМАД пациента 34 лет с первичной АГ на фоне многокомпонентной антигипертензивной терапии (гипотиазид, моксонидин, нифедипин пролонгированного действия, валсартан, метопролола сукцинат, спиронолактон) в максимально допустимых/субмаксимальных дозах. Профиль на рисунке 4 (В) демонстрирует результат СМАД через 12 месяцев после РД.

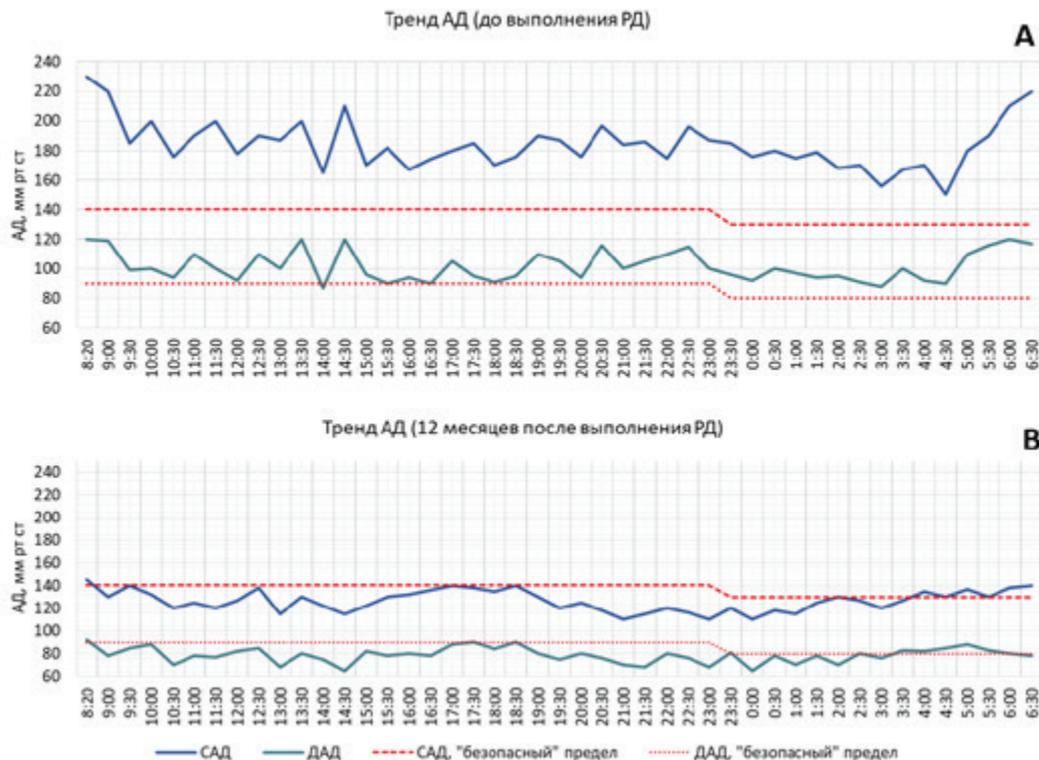
В нашем исследовании было получено достоверное увеличение степени ночного снижения САД, что характеризовалось переходом части пациентов из категории «reverse dipper» в категории «non-dipper» и «dipper» (таблица 3).

Рисунок 4.

Клинический пример. Динамика 24 часового профиля АД исходно (А) и через 12 месяцев наблюдения (В)

Figure 4.

Clinical case. Changes in 24-hour blood pressure pattern from the baseline (A) to 1 year of follow-up (B). pressure (day/night)



Так, к 12 месяцам наблюдения количество пациентов с нормальным типом снижением АД в ночное время увеличилось с 16 до 44% (p=0,015).

Обсуждение

В последние годы большое внимание уделяется значению циркадного профиля АД и его влиянию на прогноз [2, 3]. В ряде клинических исследований было показано, что повышение АД в ночное время и утренние часы является более сильным предиктором сердечно-сосудистых событий, нежели дневные или офисные значения. В исследовании HONEST с включением более 21000 пациентов с АГ риск сердечно-сосудистых событий среди пациентов со значениями САД в ранние утренние часы более 150 мм рт. ст. был существенно выше, чем среди лиц с САД менее 125 мм рт. ст. (ОШ 5.03; 95% ДИ 3.05–8.31). Более того, среди пациентов, имеющих адекватный контроль в дневное время, при наличии повышенного АД в утренние часы риски остаются высокими [4, 5]. Безусловное влияние на параметры суточного ритма АД оказывает

ВНС. В настоящем анализе мы получили достоверные данные о положительном влиянии РД на показатели суточного профиля АД. Было выявлено достоверное увеличение степени ночного снижения САД, что характеризовалось изменением структуры типов ночного снижения САД в группе денервации – переходом части пациентов из категории «reverse dipper» в категории «non-dipper» и «dipper». Ранее аналогичная динамика типов ночного снижения САД была продемонстрирована в экспериментальных работах на животных, а также в серии клинических исследований [12, 13]. Наиболее вероятно это связано с модулирующим действием денервации на тонус автономной нервной системы. Следует отметить, что именно пациенты категории «reverse dipper» в настоящем анализе характеризовались большим снижением средних значений САД по данным СМАД. Это свидетельствует о выраженном нарушении в регуляции тонуса ВНС у данной категории пациентов. В исследовании Grassi G. с соавторами (2010) было показано, что пациенты категории «reverse dipper» характери-

Таблица 3.

Типы ночного снижения АД до и после РД (n=25)

Table 3.

Dipping categories before and after renal denervation (n=25)

Тип ночного снижения САД Type of night-time systolic blood pressure decrease	Исходно, n (%)	12 месяцев, n (%)	Δ, (%)	p
Reverse dipper	10 (40)	4 (16)	-24	0,015
Non-dipper	11 (44)	10 (40)	-4	0,015
Dipper	4 (16)	11 (44)	28	0,015
Extreme dipper	0	0	0	-

зуются достоверно более высоким тонусом ВНС на основании оценки симпатической активности мышечного нерва по сравнению с группой недостаточного и нормального снижения ночного АД [14]. В другом крупном анализе с включением 346 пациентов также было показано выраженное положительное влияние на ночные значения АД [15]. В одном из поданализов исследования SYMPPLICITY HTN-3 было показано большее влияние денервации на показатели ночного САД и утреннего подъема САД при отсутствии влияния на средние значения САД днем. Аналогичные данные о влиянии на утренний подъем САД получены в недавно опубликованных результатах исследований SPYRAL HTN OFF и ON MED [6, 7]. При этом в нашей работе не было выявлено динамики утреннего подъема АД в исследуемых группах, хотя утреннее САД после выполнения денервации имело тенденцию к снижению со 174 (130;180) мм рт. ст. до 156 (130;165) мм рт. ст. ($p=0,06$).

В настоящем исследовании мы обнаружили значимое снижение показателей офисного и среднего САД и ДАД после проведения РД, что вполне согласуется с результатами опубликованных недавно крупных исследований SPYRAL HTN ON-MED, RADIANCE HTN SOLO и SPYRAL HTN OFF-MED [6-8]. Кроме того, мы выявили положительное влияние на параметры

вариабельности САД, а также снижение нагрузки временем САД и ДАД в исследуемой группе. Полученные нами результаты свидетельствуют в пользу выраженного модулирующего влияния денервации на тонус автономной нервной системы. Следует заметить, что в исследовании не проводилось коррекции терапии в группе РД в ходе наблюдения. К сожалению, в работе мы не оценивали приверженность к терапии. Чтобы исключить влияние на результат технических аспектов вмешательства, в анализ были включены только пациенты с типичной анатомией почечных артерий, которым было возможно проведение максимально полной денервации. Изучение «острого» ответа на стимуляцию почечных нервов интраоперационно, коррелирующего со степенью эффекта и выраженностью модулирующего действия, позволило также исключить пациентов с заведомо низким вкладом симпатикотонии в развитие АГ. Тем не менее малый объем выборки требует дальнейшего изучения эффективности и безопасности метода РД.

Заключение

Отдаленная эффективность РД превосходит консервативную тактику в отношении снижения офисных и средних значений АД, а также оказывает положительное влияние на показатели суточного профиля АД.

Литература / References:

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269-1324. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000066
2. Martina JD, Simmons C, Jukic DM. High-definition hematoxylin and eosin staining in a transition to digital pathology. *J Pathol Inform*. 2011;2:45. DOI: 10.4103/2153-3539.86284
3. Wang J-G, Kario K, Park J-B, Chen C-H. Morning blood pressure monitoring in the management of hypertension. *J Hypertens*. 2017;35:1554-1563. DOI: 0.1097/HJH.0000000000001379
4. Чичкова Т.Ю., Мамчур С.Е., Хоменко Е.А., Романова М.П., Мамчур И.Н., Тришкина Н.Н. Отбор больных резистентной артериальной гипертензией для выполнения ренальной денервации. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;6 (4):80-88. [Chichkova T.Y., Mamchur S.E., Khomenko E.A., Romanova M.P., Mamchur I.N., Trishkina N.N. Selection of patients with resistant arterial hypertension for renal denervation. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;6(4):80-88. (In Russ.)]. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-80-88
5. Kario K, Saito I, Kushiro T, Teramukai S, Tomono Y, Okuda Y, Shimada K. Morning home blood pressure is a strong predictor of coronary artery disease: the HONEST study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1519-1527. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.037
6. Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Boggia J, Richart T, Metoki H, Ohkubo T, Torp-Pedersen C, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Staessen JA; International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. *Hypertension*. 2010;55(4):1040-1048. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137273
7. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, Ewen S, Tsoufous K, Tousoulis D, Sharp ASP, Watkinson AF9, Schmieder RE, Schmid A, Choi JW, East C, Walton A, Hopper I, Cohen DL, Wilensky R, Lee DP, Ma A, Devireddy CM, Lea JP, Lurz PC, Fengler K, Davies J, Chapman N, Cohen SA, DeBruin V, Fahy M, Jones DE, Rothman M, Böhm M; SPYRAL HTN-OFF MED trial investigators*. SPYRAL HTN-OFF MED trial investigators. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017;390:2160-2170. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32281-X

8. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S, Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S, Tsioufis K, Tousoulis D, Choi JW, East C, Brar S, Cohen SA, Fahy M, Pilcher G, Kario K; SPYRAL HTN-ON MED Trial Investigators. Tousoulis D, Choi JW, East C, Brar S, Cohen SA, Fahy M, Pilcher G, Kario K; SPYRAL HTN-ON MED Trial Investigators. 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. *Lancet*. 2018;391:2346-2355. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30951-6
9. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Davies J, Basile J, Kirtane AJ, Wang Y, Lobo MD, Lobo MD, Feyz L, Rader F, Lurz P, Sayer J, Sapoval M, Levy T, Sanghvi K, Abraham J, Sharp ASP, Fisher NDL, Bloch MJ, Reeve-Stoffer H, Coleman L, Mullin C, Mauri L. RADIANCE-HTN Investigators. RADIANCE-HTN Investigators. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:2335-2345. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31082-1
10. Miroslawska A, Solbu M, Skjolsvik E, Toft I, Steigen T K. Renal sympathetic denervation: effect on ambulatory blood pressure and blood pressure variability in patients with treatment-resistant hypertension. The ReShape CV-risk study. *J Hum Hypertens*. 2016;30(3):153-157. DOI:10.1038/jhh.2015.69
11. Ewen S, Dörr O, Ukena C, Linz D, Cremers B, Laufs U, Hamm C, Nef H, Bauer A, Mancía G, Böhm M, Mahfoud F. Blood pressure variability after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *J Hypertens*. 2015;33:2512-2518. DOI:10.1097/HJH.0000000000000751
12. Kario K, Weber MA, Mahfoud F, Kandzari DE, Schmieder RE, Kirtane AJ, Böhm M, Hettrick DA, Townsend RR, Tsioufis KP. Changes in 24-Hour Patterns of Blood Pressure in Hypertension Following Renal Denervation Therapy. *Hypertension*. 2019;74(2):244-249. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13081
13. Katayama T, Sueta D, Kataoka K, Hasegawa Y, Koibuchi N, Toyama K, Uekawa K, Mingjie M, Nakagawa T, Maeda M, Ogawa H, Kim-Mitsuyama S. Long-term renal denervation normalizes disrupted blood pressure circadian rhythm and ameliorates cardiovascular injury in a rat model of metabolic syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2016;2(4):e000197. DOI: 10.1161/JAHA.113.000197
14. Hering D, Lambert EA, Marusic P, Ika-Sari C, Walton AS, Sabotka PA, Sobotka PA, Mahfoud F, Böhm M, Lambert GW, Esler MD, Schlaich MP. Renal nerve ablation reduces augmentation index in patients with resistant hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(9):1893-1900. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283622e58
15. Grassi G, Bombelli M, Seravalle G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F. Diurnal blood pressure variation and sympathetic activity. *Hypertens Res*. 2010;33:381-385. DOI: 10.1038/hr.2010.26
16. Mahfoud F, Ukena C, Schmieder RE, Cremers B, Rump LC, Vonend O, Weil J, Schmidt M, Hoppe UC, Zeller T, Bauer A, Ott C, Blessing E, Sobotka PA, Krum H, Schlaich M, Esler M, Böhm M. Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Circulation*. 2013;128(2):132-140. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000949

Сведения об авторах

Чичкова Татьяна Юрьевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (б-р Сосновы, д. 6, г. Кемерово, 650002, Россия).

Вклад в статью: концепция исследования, получение данных, интерпретация результатов.

ORCID: 0000-0001-5011-0070

Мамчур Сергей Евгеньевич – доктор медицинских наук, заведующий отделом диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (б-р Сосновы, д. 6, г. Кемерово, 650002, Россия).

Вклад в статью: анализ данных; написание статьи.

ORCID: 0000-0002-8277-5584

Романова Мария Петровна – младший научный сотрудник отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (б-р Сосновы, д. 6, г. Кемерово, 650002, Россия).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-0598-1675

Хоменко Егор Александрович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (б-р Сосновы, д. 6, г. Кемерово, 650002, Россия).

Вклад в статью: анализ данных.

ORCID: 0000-0002-1933-7768

Статья поступила: 31.10.2019 г.

Принята в печать: 29.11.2019 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Tatiana Yu. Chichkova, MD, Research Fellow, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; recruited the patients; performed the data analysis.

ORCID: 0000-0001-5011-0070

Dr. Sergey E. Mamchur, MD, DSc, Head of the Division for Cardiovascular Diagnostics, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-8277-5584

Dr. Maria P. Romanova, MD, Junior Researcher, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-0598-1675

Dr. Egor A. Khomenko, MD, PhD, Research Fellow, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis.

ORCID: 0000-0002-1933-7768

Received: 31.10.2019

Accepted: 29.11.2019

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.