

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

Научно-исследовательский институт кардиологии,
«Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия

РЕФРАКТЕРНАЯ И РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА: РАЗЛИЧИЯ ОТВЕТА НА ДЕНЕРВАЦИЮ ПОЧЕК

<i>Цель</i>	Сравнительная оценка антигипертензивной эффективности денервации почек у больных сахарным диабетом (СД) в сочетании с рефрактерной артериальной гипертонией – рфАГ (при использовании 5 классов антигипертензивных препаратов и более, включая тиазидный диуретик и антагонист минералокортикоидных рецепторов) и неконтролируемой резистентной АГ – нкРАГ (применение от 3 до 4 препаратов).
<i>Материал и методы</i>	В интервенционное исследование с выполнением денервации почек включены 18 больных СД с рфАГ и 40 больных СД с нкРАГ, из которых через 6 мес закончили наблюдение 16 и 36 соответственно. Исходно пациенты были сопоставимы по полу и возрасту. Методы исследования включали измерение офисного артериального давления – АД (систолическое/диастолическое АД – САД/ДАД), амбулаторное мониторирование АД, оценку функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ), объем суточного диуреза, суточная экскреция альбумина, калия, натрия с мочой), определение суточной экскреции метанефринов, норметанефринов, уровней глюкозы и гликированного гемоглобина, альдостерона и активного ренина в плазме крови. Пациенты были проинструктированы о необходимости соблюдения режима антигипертензивной и сахароснижающей терапии на протяжении исследования.
<i>Результаты</i>	Исходно пациенты обеих групп были сопоставимы по уровню АД и основным клиническим данным, за исключением более высоких показателей вариабельности САД ночью ($p < 0,05$) у больных рфАГ. Через 6 мес после денервации почек в обеих группах отмечалось статистически значимое снижение офисного и среднесуточного САД, а также «нагрузки» повышенным среднесуточным САД, однако по сравнению с группой нкРАГ в группе рфАГ степень снижения среднесуточного САД была почти в 4 раза выше ($-19,9$ и $-5,1$ мм рт. ст. соответственно; $p = 0,02$). Более того, у 81% больных группы рфАГ получен ответ на вмешательство (со степенью снижения среднесуточного САД ≥ 10 мм рт. ст.), тогда как число ответивших на вмешательство в группе нкРАГ было существенно меньше (42%; $p = 0,02$). Денервация почек у больных рфАГ сопровождалась значительным снижением пульсового АД и вариабельности САД ночью, а также увеличением объема суточного диуреза. Существенных изменений других результатов лабораторных тестов в обеих группах не отмечено.
<i>Заключение</i>	Больные СД с рфАГ могут быть лучшими кандидатами для процедуры денервации почек.
<i>Ключевые слова</i>	Рефрактерная артериальная гипертония; резистентная артериальная гипертония; сахарный диабет 2-го типа; ренальная денервация
<i>Для цитирования</i>	Falkovskaya A. Yu., Mordovin V. F., Pekarskiy S. E., Manukyan M. A., Ripp T. M., Zyubanova I. V. et al. Refractory and Resistant Hypertension in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Different Response to Renal Denervation. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(2):54–61. [Russian: Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Манукян М. А., Рипп Т. М., Зюбанова И. В. и др. Рефрактерная и резистентная артериальная гипертония у больных сахарным диабетом 2-го типа: различия ответа на денервацию почек. <i>Кардиология</i> . 2021;61(2):54–61]
<i>Автор для переписки</i>	Фальковская Алла Юрьевна. E-mail: alla@cardio-tomsk.ru

Артериальная гипертония (АГ) – самое распространенное сердечно-сосудистое заболевание, значительно увеличивающее сердечно-сосудистую смертность [1]. Частота АГ в российской популяции продолжает расти и к настоящему времени превышает 40% [2]. Особо неблагоприятен прогноз при резистентной АГ (РАГ) [3]. В качестве экстремального фенотипа неконтролируемой АГ в 2012 г. было предложено использовать термин «рефрактерная АГ», ранее считавшийся синонимом РАГ [4]. В соответствии с новой терминологией рефрактерная АГ характеризуется утратой антигипертензивной эффективности и невозможностью достижения контроля артериального давления (АД), несмотря на прием антигипертензивных препаратов 5 классов и более,

руемой АГ в 2012 г. было предложено использовать термин «рефрактерная АГ», ранее считавшийся синонимом РАГ [4]. В соответствии с новой терминологией рефрактерная АГ характеризуется утратой антигипертензивной эффективности и невозможностью достижения контроля артериального давления (АД), несмотря на прием антигипертензивных препаратов 5 классов и более,

включая длительно действующие тиазидные диуретики (ТД) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) [4–6], что ассоциируется с еще более высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [4–10]. Предполагается, что рефрактерная и неконтролируемая РАГ различаются по этиопатогенезу. Так, для неконтролируемой РАГ свойственен механизм, зависящий от объема и связанный с задержкой жидкости, тогда как рефрактерная АГ наиболее вероятно имеет нейрогенную этиологию и обусловлена избыточной симпатической гиперактивацией [5, 6, 8, 9]. Согласно проведенным исследованиям, нарушения углеводного обмена ассоциируются с повышением тонууса симпатической части вегетативной нервной системы, и больные с сочетанием сахарного диабета (СД) и АГ имеют максимальную степень симпатической активности [11], что объясняет частое сочетание СД с РАГ [3]. При этом неуклонный рост заболеваемости СД [12] не внушает оптимизма в отношении улучшения контроля АД в ближайшие десятилетия. Открытие роли почечных нервов в механизмах повышения АД расширило возможности антигипертензивного лечения, благодаря чему денервация почек стала перспективной терапевтической опцией. Вместе с тем следует признать, что почти у 30% больных эта процедура оказывается неэффективной [13–16], и вопрос о том, какие пациенты могут получить наибольшую пользу от денервации почек, остается открытым.

В основу исследования положена гипотеза о том, что, если рефрактерная АГ в действительности имеет преимущественно нейрогенную этиологию, симпатическая денервация почек у больных данной категории должна сопровождаться большей степенью снижения АД, чем при неконтролируемой РАГ. Более того, в контексте тесной ассоциации рефрактерной АГ и СД с симпатической гиперактивацией пациенты с сочетанием этих заболеваний могут быть лучшими кандидатами для вмешательства.

Цель исследования

Сравнить антигипертензивную эффективность денервации почек у больных СД с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ.

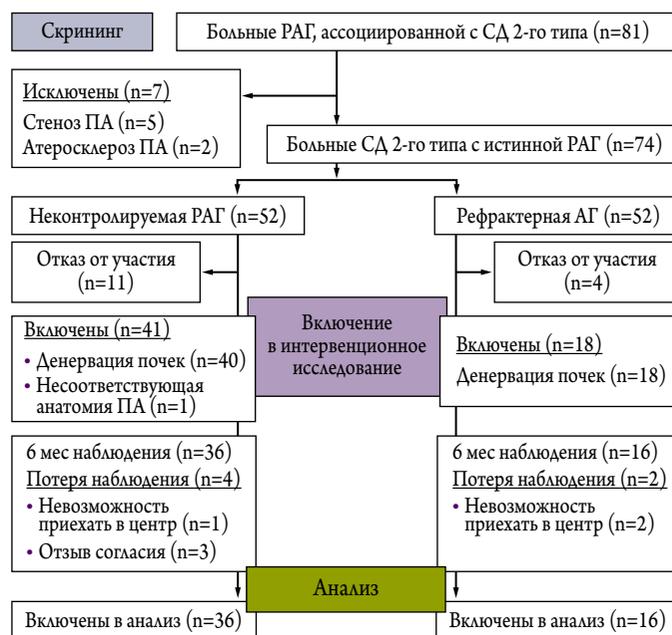
Материал и методы

В проспективное интервенционное исследование с выполнением денервации почек были включены 18 пациентов с рефрактерной АГ и 40 пациентов с неконтролируемой РАГ в сочетании с СД 2-го типа, госпитализированных в НИИ кардиологии Томского НИМЦ в период с 2010 г. по 2018 г. Критерием рефрактерной АГ считали документированное в течение 6-месячного периода наблюдения отсутствие контроля АД, несмотря на прием антигипертензивных препаратов 5 классов и бо-

лее, включая длительно действующие ТД и АМКР. К неконтролируемой РАГ относили отсутствие контроля АД на фоне приема 3–4 классов антигипертензивных препаратов, включая длительно действующие ТД. Из исследования исключали больных с псевдорезистентностью и вторичными формами АГ. Дополнительными критериями исключения служили диаметр почечной артерии менее 3 мм, уровень гликированного гемоглобина $HbA_{1c} > 10\%$, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) < 30 мл/мин/1,73 м², беременность, перенесенные менее года назад острые сосудистые осложнения, нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность выше II функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), выраженный периферический атеросклероз, СД 1-го типа, тяжелые сопутствующие заболевания, прием препаратов, влияющих на уровень АД (нестероидных противовоспалительных средств, симпатомиметиков, пероральных контрацептивов и др.). Приверженность к лечению оценивали по данным опроса.

Схема исследования представлена на рис. 1. Наблюдение завершили 16 пациентов с рефрактерной АГ и 36 пациентов с неконтролируемой РАГ. Исходно и через 6 мес наблюдения проводили общеклинические исследования, измерение офисного АД, амбулаторное мониторирование АД (АМАД) и лабораторные тесты. Пациенты были инструктированы о необходимости соблюдать режим антигипертензивной и сахароснижающей терапии на протяжении всего исследования.

Рисунок 1. Схема исследования



n – число наблюдений; РАГ – резистентная артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ПА – почечные артерии; АГ – артериальная гипертензия.

АД (систолическое/диастолическое – САД/ДАД) на приеме у врача измеряли по стандартной методике, АМАД выполняли с помощью компьютерных систем АВРМ-04 и VpLab. Образцы крови брали из локтевой вены утром натощак после 12-часового голодания стандартным способом. Уровень глюкозы в крови определяли ферментным (глюкозооксидазным) методом с применением стандартных наборов BIOCON, HbA_{1c} – ионнообменным способом с помощью наборов BIOCON. Концентрацию активного ренина плазмы измеряли наборами IBL International с помощью иммуоферментного анализа (ИФА); уровень альдостерона – наборами DBC. Для количественного определения суточной экскреции альбумина использовали иммунотурбодиметрический метод и полуавтоматический биохимический анализатор FP-900 со стандартными наборами RANDOX и ORGenTecDiagnostika. Содержание в суточной моче ионов калия и натрия измеряли количественным методом на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab. Метанефрины и норметанефрины в суточной моче определяли методом ИФА, наборы IBL International. Для расчета рСКФ использовали формулу СКД-EPI.

Симпатическую денервацию почек выполняли тремя видами катетеров:

- 1) Symplicity Flex4F с генератором Symplicity TM G2 – 9 пациентов с рефрактерной АГ и 18 пациентов с неконтролируемой РАГ; среднее число абляций составило 13±1,8 на одного пациента;
- 2) стандартной системой для электрофизиологических вмешательств (катетер MarginR SF с генератором АТАКР-II – 6 пациентов с рефрактерной АГ и 19 пациентов с неконтролируемой РАГ; 6–8 радиочастотных аппликаций билатерально в режиме контроля температуры концевых электродов (50–60 °С);
- 3) катетерами Symplicity Spyrul – по 3 пациента в каждой группе.

Отсутствие принципиальных конструктивных особенностей и однотипность физического воздействия позволили рассчитывать на получение корректных результатов анализа. Выполненное исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrial.gov (NCT02667912 и NCT01499810).

Основным критерием оценки (первичной точкой) эффективности денервации почек считали снижение среднесуточного САД. В зависимости от степени снижения среднесуточного САД больные были ретроспективно разделены на 2 группы: ответившие (лица со снижением АД на 10 мм рт. ст. и более) и не ответившие (лица с меньшей степенью снижения) на вмешательство. Дополнительными критериями оценки (вторичными конечными точками) эффективности были снижения иных параметров АМАД и значений АД, измеренного на приеме у врача, изменение лабораторных показателей.

Контроль безопасности вмешательства проводили по данным лабораторных тестов, почечной доплерографии, магнитно-резонансной томографии почек и почечных артерий.

Исследование получило одобрение комитета по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ. До включения в исследования все участники подписали информированное согласие.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 for Windows. Согласие с нормальным законом распределения признаков проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Непрерывные переменные представлены в виде средней величины и стандартного отклонения – $M \pm SD$ или в виде средней и 95% доверительного интервала для оценки величины эффекта вмешательства, а в отсутствие нормального распределения – в виде медианы с указанием межквартильного интервала (Ме [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]). Категориальные переменные отражены количественно и в процентном отношении. Анализ выполнен в зависимости от назначенного лечения (intention to treat). Дополнительный анализ для реконструкции данных пациентов, не завершивших исследование, не проводили. Использовали стандартные методы описательной статистики, выявляли различия непрерывных переменных в независимых выборках (t-критерий, U-критерий Манна–Уитни) и парных выборках (t-критерий, W-критерий Вилкоксона). При анализе качественных данных применяли анализ таблиц сопряженности (хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера с двусторонним уровнем значимости). Критическим уровнем значимости p считали 0,05.

Результаты

Как следует из табл. 1, исходно больные рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ были сопоставимы по основным клинико-лабораторным данным и параметрам АМАД, за исключением более высоких значений вариабельности САД в ночное время в группе рефрактерной АГ. Закономерно, что больные рефрактерной АГ принимали большее число антигипертензивных препаратов, что было обусловлено не только более частым применением спиронолактона (хи-квадрат 22,3), но и бета-адреноблокаторов (хи-квадрат 6,1) (табл. 2). Состав сахароснижающей терапии в обеих группах был сопоставимым, статины принимали все пациенты. Через 6 мес после денервации почек в обеих группах отмечалось статистически значимое снижение измеренного на приеме у врача и среднесуточного САД, а также «нагрузки» повышенным среднесуточным САД (рис. 2). Изменения офисного САД и «нагрузки» повышенным среднесуточным САД в исследуемых груп-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Рефрактерная АГ (n=18)	Неконтролируемая РАГ (n=40)	p
Клинические данные			
Возраст, годы	59,1±7,9	60,3±8,2	0,61
Женский пол	10 (55)	25 (63)	0,62
ИМТ, кг/м ²	35,6±6,8	34,7±6,4	0,61
Продолжительность АГ, годы	19,3±10	24,3±9,9	0,08
Продолжительность СД, годы	8,1±5,1	8,9±6,4	0,62
ХБП III стадии	4 (22,2)	11 (27,5)	0,67
Альбуминурия (30–300 мг/сут)	7 (39)	18 (45)	0,66
HbA _{1c} , %	7,2±1,1	7,1±1,4	0,92
Базальная гликемия, ммоль/л	8,4±2,2	8,5±2,6	0,96
ГЛЖ	18 (100)	36 (90)	0,32
ИБС	13 (72)	23 (58)	0,32
Параметры АД			
Офисное* САД, мм рт. ст.	170,8±22,1	169,7±16,2	0,84
Офисное* ДАД, мм рт. ст.	90±18,8	89,4±13,3	0,89
САД 24 ч, мм рт. ст.	160±18,1	155,3±14,2	0,29
ДАД 24 ч, мм рт. ст.	80,7±12,4	81,5±12,4	0,84
Офисная* ЧСС, уд/мин	69,3±9,5	70,2±10,6	0,77
ЧСС 24 ч, уд/мин	64,8±12,1	66,4±10,8	0,60
Нагрузка САД 24 ч, %	89,2±13,5	84,4±13,6	0,25
Нагрузка ДАД 24 ч, %	41±32,6	36,1±30,4	0,60
САД день, мм рт. ст.	164,1±19,8	158,4±15,1	0,24
ДАД день, мм рт. ст.	85,6±14,9	84,7±12,8	0,82
Нагрузка САД день, %	83,3±21,3	79,5±18	0,48
Нагрузка ДАД день, %	38,3±34,7	37±32,6	0,9
САД ночь, мм рт. ст.	152,3±17,6	149,6±16,2	0,57
ДАД ночь, мм рт. ст.	73,3±13,1	74,7±12,5	0,70
Нагрузка САД ночь, %	94,3±10,8	94,6±11,1	0,92
Нагрузка ДАД ночь, %	33,4±27,7	40±36,3	0,50
SD _{САД} 24 ч, мм рт. ст.	18,4±5	17,4±4,9	0,45
SD _{ДАД} 24 ч, мм рт. ст.	13,3±3,6	12±3,1	0,20
SD _{САД} день, мм рт. ст.	17,7±4,6	17,4±4,7	0,79
SD _{ДАД} день, мм рт. ст.	12,7±3,6	11,4±3,5	0,20
SD _{САД} ночь, мм рт. ст.	15,7±3,5	13,2±4,4	0,04
SD _{ДАД} ночь, мм рт. ст.	9,8±3,4	9,6±2,8	0,75
SD _{ЧСС} 24 ч, уд/мин	7,2±3,2	7±2,8	0,84
SD _{ЧСС} день, уд/мин	7,3±3,4	6,7±2,7	0,49
SD _{ЧСС} ночь, уд/мин	4,3±1,7	4,7±2,3	0,47
СИ САД, %	7,2±8,4	5,4±7,8	0,43

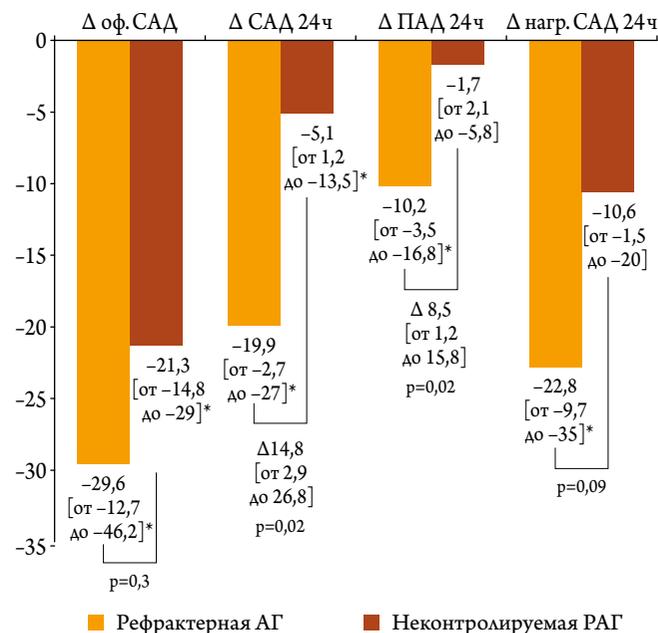
Данные представлены в виде среднего и его стандартного отклонения (M±SD) или абсолютных и относительных частот – n (%). * – измеренное на приеме у врача. АГ – артериальная гипертензия; РАГ – резистентная артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АД – артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; 24 ч – среднесуточные показатели; SD – стандартное отклонение (вариабельность); СИ – суточный индекс.

Таблица 2. Характеристика сахароснижающей и антигипертензивной терапии

Показатель	Рефрактерная АГ (n=18)	Неконтролируемая РАГ (n=40)	p
Сахароснижающая терапия			
Инсулинотерапия + ПСС	8 (44)	11 (27,5)	0,39
Диетотерапия	2 (11)	5 (12,5)	0,88
Метформин	5 (28)	12 (30)	0,86
Комбинированная терапия ПСС	3 (17)	12 (30)	0,48
Антигипертензивная терапия			
Число антигипертензивных препаратов	5,5±0,5	3,9±0,8	<0,0001
Бета-адреноблокаторы	18 (100)	29 (73)	0,01
Ингибиторы АПФ/сартаны	17 (94)	38 (95)	0,93
Диуретики	18 (100)	40 (100)	–
Антагонисты кальция	17 (94)	29 (73)	0,08
Спиринолактон	18 (100)	5 (13)	0,0000
Другие	10 (56)	14 (35)	0,14
• Агонисты имидазолиновых рецепторов	6 (33%)	10 (25%)	0,51
• Альфа-адреноблокаторы	5 (27%)	4 (10%)	0,08

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%). АГ – артериальная гипертензия; РАГ – резистентная артериальная гипертензия; ПСС – пероральные сахароснижающие средства; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

Рисунок 2. Изменения измеренного на приеме у врача и среднесуточного АД через 6 мес после денервации почек



АГ – артериальная гипертензия; РАГ – резистентная артериальная гипертензия; Δ – изменение; оф.САД – измеренное на приеме у врача систолическое артериальное давление, мм рт.ст.; САД 24ч – среднесуточное систолическое артериальное давление, мм рт.ст.; ПАД 24ч – среднесуточное пульсовое артериальное давление, мм рт.ст.; нагруз.САД 24ч – «нагрузка» повышенным среднесуточным систолическим артериальным давлением. * – p<0,05.

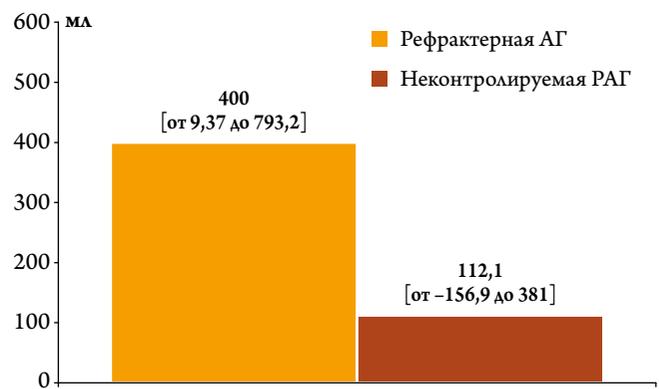
Таблица 3. Изменения параметров АМАД через 6 мес после денервации почек

Показатель	Рефрактерная АГ	Неконтролируемая РАГ	Разность	p
Параметры АМАД				
Δоф.САД, мм рт. ст.	29,6±15,7*	19,9±14,4*	9,7 (от -2,84 до 27,3)	0,30
Δоф.ДАД, мм рт. ст.	12,3±18,1*	5,1±13,8*	7,2 (от -4,11 до 16)	0,24
ΔСАД день, мм рт. ст.	20,8±21,1*	7,1±19,8*	13,5 (от 0,38 до 27,8)	0,03
ΔДАД день, мм рт. ст.	9,1±13,3	5,2±12,8	6,3 (от -4,1 до 16,6)	0,37
ΔПАД день, мм рт. ст.	10,0±10,2*	2,2±12,2	7,9 (от 0,2 до 15,6)	0,04
ΔСАД ночь, мм рт. ст.	19,4±17,3*	3,2±16	16,3 (от 5,17 до 27,4)	0,005
ΔДАД ночь, мм рт. ст.	7,6±12,4	2,5±10,1	5,1 (от -2,2 до 12,4)	0,16
ΔПАД ночь, мм рт. ст.	9,2±13,5*	1,5±10,7	7,8 (от 0,2 до 15,3)	0,04
ΔSD _{ДАД} 24 ч, мм рт. ст.	0,3±4,8	0,2±5,1	0,1 (от -3,3 до 3,5)	0,95
ΔSD _{ДАД} день, мм рт. ст.	-3,4±3,7	0,3±5,3	-0,2 (от -3,6 до 3,2)	0,91
ΔSD _{ДАД} ночь, мм рт. ст.	2,6±4,0	-0,3±5,6	3,7 (от 0,4 до 7,0)	0,03
ΔЧСС 24 ч, уА/мин	2,7±8,3	0,8±9,4	1,9 (от -4,3 до 8,2)	0,54
ΔЧСС день, уА/мин	2,8±8,9	0,4±10,7	2,4 (от -4,6 до 9,5)	0,48
ΔЧСС ночь, уА/мин	2,3±6,7	1,3±9	1 (от -4,8 до 6,7)	0,73
ΔСИ САД	0,78±12,9	1,5±9,1	-0,7 (от -7,2 до 5,9)	0,83

Данные представлены в виде среднего и его стандартного отклонения (M±SD) или среднего и 95% доверительного интервала. АМАД – амбулаторное мониторирование артериального давления; АГ – артериальная гипертония; РАГ – резистентная артериальная гипертония; Δ – изменение; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПАД – пульсовое АД; оф. – офисные показатели; ЧСС – частота сердечных сокращений; 24 ч – среднесуточные показатели; SD – стандартное отклонение (вариабельность); СИ – суточный индекс. * – p<0,05.

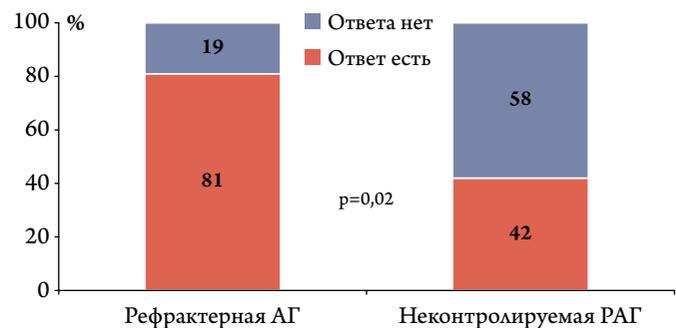
пах были сопоставимыми, однако степень снижения среднесуточного САД при рефрактерной АГ была почти в 4 раза выше, чем у пациентов группы неконтролируемой РАГ. Межгрупповые отличия изменений САД имели место как в дневной, так и в ночной периоды (табл. 3). Кроме того, у пациентов с рефрактерной АГ, в отличие от пациентов с неконтролируемой РАГ, отмечалось значимое снижение пульсового АД и вариабельности САД ночью, а также существенное увеличение объема суточного диуреза (рис. 3). Значимых изменений средних показателей частоты сердечных сокращений (ЧСС) и суточных индексов АД в обеих группах выявлено не было.

Рисунок 3. Изменение суточного диуреза через 6 мес после денервации почек



АГ – артериальная гипертония; РАГ – резистентная артериальная гипертония.

Рисунок 4. Частота ответов (%) через 6 мес после денервации почек



АГ – артериальная гипертония; РАГ – резистентная артериальная гипертония.

На рис. 4 видно, что после процедуры в группе рефрактерной АГ большинство пациентов ответили на вмешательство, тогда как в группе РАГ число ответивших на вмешательство оказалось существенно меньше. Уровни катехоламинов, альбумина и электролитов в суточной моче, а также рСКФ и содержание в крови ренина и альдостерона в обеих группах статистически значимо не изменились (табл. 4). Число классов принимаемых антигипертензивных препаратов осталось прежним (5,0±0,7 у пациентов с рефрактерной АГ и 3,9±0,9 у пациентов с неконтролируемой РАГ).

Постпроцедурных осложнений, связанных с вмешательством, в нашем исследовании не было ни у одного больного. У 2 пациентов отмечено развитие гематом, обусловленных пункцией бедренной артерии, разрешившихся в раннем послеоперационном периоде без осложнений. Ухудшения почечного кровотока, а также визуальных изменений почечных артерий, после вмешательства не отмечено.

Таблица 4. Показатели лабораторных тестов исходно и через 6 мес после денервации почек

Показатель	Рефрактерная АГ		Неконтролируемая РАГ		p	
	до	после	до	после	p ₁	p ₂
Суточная экскреция альбумина с мочой, мг/сут	21,7 [16,9; 110,5]	18,9 [9,7; 45,9]	33,5 [9,8; 63,25]	15,8 [10,5; 39,2]	0,50	0,2
pСКФ, мл/мин/1,73 м ²	78,1±22,7	78,4±19,6	71,9±20	67,8±17,9	0,97	0,43
Экскреция натрия, ммоль/сут	159±100	150,1±76,4	127,2±53,9	137,9±59,0	0,79	0,53
Экскреция калия, ммоль/сут	35,7±18,4	32,6±12,8	41,2±22,4	34,8±9,6	0,61	0,22
Экскреция метанефринов, мг/сут	125,8±67,8	183,2±103,1	128,9±72,7	131,4±100,4	0,12	0,92
Экскреция норметанефринов, мг/сут	297,8±254,7	363,5±240,9	201,2±119,1	246,5±140,6	0,50	0,21
Альдостерон сыворотки, пг/мл	202,9±51,6	214,2±98,3	220,8±92,4	228,3±99,8	0,75	0,79
Активный ренин плазмы, пг/мл	16,3 [10,2; 69,6]	36,8 [14,1; 68]	44,8 [16,9; 82,8]	54,9 [18,9; 87,3]	1,0	0,17

Данные представлены в виде среднего и его стандартного отклонения (M±SD) или медианы и межквартильного интервала – Me [25-й процентиль; 75-й процентиль]. АГ – артериальная гипертония; РАГ – резистентная артериальная гипертония; pСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; p₁ – при сравнении с исходным показателем в группе рефрактерной АГ; p₂ – при сравнении с исходным показателем в группе неконтролируемой РАГ.

Обсуждение

Важным результатом нашей работы стало выявление более выраженного снижения среднесуточного САД после денервации почек у больных СД с рефрактерной АГ по сравнению с больными неконтролируемой РАГ, несмотря на сопоставимое изменение САД, измеренного на приеме у врача. Поскольку среднесуточное САД является более чувствительным предиктором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, чем уровень САД, измеренного на приеме у врача [17, 18], данные различия имеют несомненную клиническую значимость.

Как известно, в соответствии с принципом Уайлдера, чем выше исходный уровень АД, тем очевиднее эффект вмешательства [19]. Однако в нашем исследовании пациенты обеих групп имели сопоставимый уровень АД, поэтому большая степень снижения АД у больных рефрактерной АГ не могла быть следствием различия исходных значений АД. Патологическим обоснованием более выраженного антигипертензивного эффекта денервации почек может быть более высокая симпатическая активность при рефрактерной АГ, чем при неконтролируемой РАГ. Мы не имели возможности измерить и сравнить симпатическую активность, но выявленная нами более высокая вариабельность САД в ночное время у больных рефрактерной АГ может косвенно свидетельствовать о более высоком тоне симпатической части вегетативной нервной системы. Так, ранее было установлено, что симпатическая гиперактивация наряду с факторами окружающей среды ассоциируется с повышением вариабельности АД [20, 21]. Поскольку внешние факторы и психосоциальные стрессы в меньшей степени влияют на вариабельность ночного АД, этот показатель может в большей степени отражать фактический уровень симпатической активности, чем дневные уровни АД. По данным исследования DENERHTN, именно повышенная вариабельность ночного САД была предиктором ответа на денервацию почек [22]. Документированное нами бо-

лее выраженное снижение вариабельности ночного САД и пульсового АД у больных рефрактерной АГ может подтверждать более выраженную реализацию симпатолитического и органопротективного эффектов денервации почек у больных рефрактерной АГ. Возможная причина отсутствия изменений вариабельности САД днем может быть достаточно тривиальной, поскольку снижение АД после денервации почек сопровождается улучшением общего состояния больных [23], что повышает их трудоспособность и физическую активность и может нивелировать эффект снижения симпатического влияния на дневную вариабельность АД.

Кроме того, у обследованных нами пациентов из группы рефрактерной АГ чаще наблюдалась более выраженная симпатико-адреналовая блокада, обусловленная более частым приемом бета-адреноблокаторов. Однако несмотря на это, уровни АД и ЧСС до вмешательства у больных обеих групп были сопоставимыми. Это может косвенно подтверждать исходно более высокую степень симпатической активности при рефрактерной АГ и недостаточность медикаментозной терапии для ее подавления.

Согласно нашим результатам, денервация почек сопровождалась значительным увеличением суточного диуреза у больных рефрактерной АГ на фоне прежней терапии диуретиками. Вполне вероятно, что это могло быть следствием снижения симпатической активности почек и восстановления прессорного диуреза – естественного механизма снижения АД. Межгрупповых различий по исходному уровню катехоламинов, а также их изменению после денервации почек в обеих группах не выявлено. Возможно, оценка катехоламинов в моче не всегда позволяет адекватно оценивать глобальную симпатическую активность. Одной из причин отсутствия изменения уровней ренина и альдостерона в нашем исследовании мог быть непродолжительный период наблюдения, поскольку в других работах снижение активности этих

гормонов наблюдалось не ранее чем через год после вмешательства [24].

Несмотря на обсуждаемую актуальность сравнения ответа на денервацию почек у больных рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ [5–7], нам не удалось найти аналогичных исследований, что не позволило сравнить наши данные с работами других исследователей.

Наше исследование было ограничено небольшим числом больных, оценкой приверженности к лечению по данным опроса, невозможностью измерения скорости поступления из почек в кровь метанефринов и норметанефринов, а также мышечной симпатической активности как показателей почечного и глобального симпатического тонуса. Вместе с тем данные вопросы могут стать предметом будущих исследований.

Заключение

Таким образом, согласно полученным нами данным, больные сахарным диабетом с рефрактерной артериальной гипертензией могут быть лучшими кандидатами

для денервации почек, что может служить ключом к оптимизации отбора больных на эту процедуру с ожидаемо большей пользой от вмешательства.

Благодарность

Авторы статьи выражают признательность научному сотруднику отделения рентгеновских и томографических методов диагностики к.м.н. Н. И. Рюминой, проводившей магнитно-резонансную томографию почек и почечных артерий, и старшему научному сотруднику отделения функциональной и лабораторной диагностики к.м.н. Т. Р. Рябовой, выполнявшей почечную доплерографию.

Источник финансирования

Гос. задание НИИК Томского НИМЦ, гос. регистрация: АААА-А17-117052310076-7 от 23.05.2017.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 25.03.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *The Lancet*. 2014;383(9932):1899–911. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60685-1
- Badin Yu.V., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Polyakov D.S. et al. ЕРОСНА-АН 1998–2017. Dynamics of prevalence, awareness of arterial hypertension, treatment coverage, and effective control of blood pressure in the European part of the Russian Federation. *Kardiologiya*. 2019;59(1S):34–42. [Russian: Бадин Ю.В., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Поляков Д.С. и др. ЭПОСНА-АН 1998–2017 гг.: Динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в европейской части РФ. *Кардиология*. 2019;59(1S):34–42]. DOI: 10.18087/cardio.2445
- Kasiakogias A, Tsioufis C, Dimitriadis K, Konstantinidis D, Koumelis A, Leontsinis I et al. Cardiovascular morbidity of severe resistant hypertension among treated uncontrolled hypertensives: a 4-year follow-up study. *Journal of Human Hypertension*. 2018;32(7):487–93. DOI: 10.1038/s41371-018-0065-y
- Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, Dell'Italia LJ, Cartmill F, Zhang B et al. Refractory Hypertension: Definition, Prevalence, and Patient Characteristics. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2012;14(1):7–12. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2011.00556.x
- Dudenbostel T, Siddiqui M, Oparil S, Calhoun DA. Refractory Hypertension: A Novel Phenotype of Antihypertensive Treatment Failure. *Hypertension*. 2016;67(6):1085–92. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06587
- Aksenova A.V., Esaulova T.E., Sivakova O.A., Chazova I.E. Resistant and refractory arterial hypertension: similarities and differences, new approaches to diagnosis and treatment. *Systemic Hypertension*. 2018;15(3):11–3. [Russian: Аксенова А.В., Есаулова Т.Е., Сивакова О.А., Чазова И.Е. Резистентная и рефрактерная артериальные гипертензии: сходства и различия, новые подходы к диагностике и лечению. *Системные гипертензии*. 2018;15(3):11–13]. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.3.11-13
- Kuzmin O.B., Buchneva N.V., Zhezha V.V., Serdyuk S.V. Uncontrolled Arterial Hypertension: Kidney, Neurohormonal Imbalance, and Approaches to Antihypertensive Drug Therapy. *Kardiologiya*. 2019;59(12):64–71. [Russian: Кузьмин О.Б., Бучнева Н.В., Жезжа В.В., Сердюк С.В. Неконтролируемая артериальная гипертензия: почка, нейрогормональный дисбаланс и подходы к антигипертензивной лекарственной терапии. *Кардиология*. 2019;59(12):64–71]. DOI: 10.18087/cardio.2019.12.n547
- Velasco A, Siddiqui M, Kreps E, Kolakalapati P, Dudenbostel T, Aroca G et al. Refractory Hypertension Is not Attributable to Intravascular Fluid Retention as Determined by Intracardiac Volumes. *Hypertension*. 2018;72(2):343–9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10965
- Dudenbostel T, Acelajado MC, Pisoni R, Li P, Oparil S, Calhoun DA. Refractory Hypertension: Evidence of Heightened Sympathetic Activity as a Cause of Antihypertensive Treatment Failure. *Hypertension*. 2015;66(1):126–33. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05449
- Calhoun DA, Booth JN, Oparil S, Irvin MR, Shimbo D, Lackland DT et al. Refractory Hypertension: Determination of Prevalence, Risk Factors, and Comorbidities in a Large, Population-Based Cohort. *Hypertension*. 2014;63(3):451–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02026
- Huggert RJ, Scott EM, Gilbey SG, Stoker JB, Mackintosh AF, Mary DASG. Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Sympathetic Neural Mechanisms in Hypertension. *Circulation*. 2003;108(25):3097–101. DOI: 10.1161/01.CIR.0000103123.66264.FE
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2019;157:107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843
- Symplicity HTN-2 Investigators, Estel MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010;376(9756):1903–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9

14. Frolova E.V., Vachev A.N., Morkovskikh N.V., Korytsev V.K. Selection of Patients with Resistant Arterial Hypertension for the Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation. *Kardiologiya*. 2019;59(4):21–5. [Russian: Фролова Е.В., Вачев А.Н., Морковских Н.В., Корытцев В.К. Отбор больных с резистентной артериальной гипертензией на процедуру внутрисосудистой ренальной симпатической денервации. *Кардиология*. 2019;59(4):21–5]. DOI: 10.18087/cardio.2019.4.10234
15. Agaeva R.A., Danilov N.M., Shelkova G.V., Sagaydak O.V., Grigin V.A., Matchin Yu.G. et al. Radiofrequency renal denervation with different device for treatment in patient with uncontrolled hypertension. *Systemic Hypertension*. 2018;15(4):34–8. [Russian: Агаева Р.А., Данилов Н.М., Щелкова Г.В., Сагайдак О.В., Григин В.А., Матчин Ю.Г. и др. Радиочастотная денервация почечных артерий с применением различных устройств у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2018;15(4):34–8]. DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.000043
16. Savelyeva N.Yu., Zherzhova A.Yu., E. V Mikova, Gapon L.I., Kolunin G.V., Krinochkin D.V. Radiofrequency denervation of the renal arteries in patients with resistant arterial hypertension: 3 years of observation experience. *Systemic Hypertension*. 2019;16(4):65–9. [Russian: Савельева Н.Ю., Жержова А.Ю., Микова Е.В., Гапон Л.И., Колунин Г.В., Криночкин Д.В. Радиочастотная денервация почечных артерий у больных резистентной артериальной гипертензией: трехлетний опыт наблюдения. *Системные гипертензии*. 2019;16(4):65–9]. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190596
17. Roush GC, Fagard RH, Salles GF, Pierdomenico SD, Reboldi G, Verdecchia P et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13 844 patients with hypertension. *Journal of Hypertension*. 2014;32(12):2332–40. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000355
18. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
19. Messerli FH, Bangalore S, Schmieder RE. Wilder's principle: pre-treatment value determines post-treatment response. *European Heart Journal*. 2015;36(9):576–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu467
20. Ostroumova O.D., Borisova E.V., Ostroumova T.M., Kochetkov A.I. 24 Hour Arterial Pressure Variability: Prognostic Significance, Methods of Evaluation, Effect of Antihypertensive Therapy. *Kardiologiya*. 2017;57(12):62–72. [Russian: Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Остроумова Т.М., Кочетков А.И. Вариабельность артериального давления в течение суток: прогностическое значение, методы оценки и влияние антигипертензивной терапии. *Кардиология*. 2017;57(12):62–72]. DOI: 10.18087/cardio.2017.12.10068
21. Mancia G, Grassi G. Mechanisms and Clinical Implications of Blood Pressure Variability. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2000;35(7 Suppl 4):S15–9. DOI: 10.1097/00005344-200000004-00003
22. Gosse P, Cremer A, Pereira H, Bobrie G, Chatellier G, Chamontin B et al. Twenty-Four-Hour Blood Pressure Monitoring to Predict and Assess Impact of Renal Denervation: The DENERHTN Study (Renal Denervation for Hypertension). *Hypertension*. 2017;69(3):494–500. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08448
23. Kindermann I, Wedegärtner SM, Mahfoud F, Weil J, Brilakis N, Ukena J et al. Improvement in health-related quality of life after renal sympathetic denervation in real-world hypertensive patients: 12-month outcomes in the Global SYMPLICITY Registry. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2017;19(9):833–9. DOI: 10.1111/jch.13007
24. Zyubanova I.V., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Falkovskaya A.Yu., Lichikaki V.A. et al. Possible mechanisms of renal denervation long-term cardiac effects. *Arterial Hypertension*. 2019;25(4):423–32. [Russian: Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А. и др. Возможные механизмы отдаленных кардиальных эффектов ренальной денервации. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(4):423–32]. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-4-423-432