

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616.153.857-008.61

Различия в эффективности симпатической радиочастотной денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией при гиперурикемии

Л. И. Гапон¹, Е. В. Микова¹, Н. Ю. Савельева¹,
А. Ю. Жержова¹, Т. М. Рипп²

¹ Тюменский кардиологический научный центр — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Тюмень, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Гапон Людмила Ивановна,
Тюменский кардиологический
научный центр — филиал ФГБНУ
Томский НИМЦ РАН,
д. 111, ул. Мельникайте, Тюмень,
Россия, 625026.
E-mail: gapon@infarkta.net

Статья поступила в редакцию
27.04.22 и принята к печати 20.09.22.

Резюме

Цель исследования — оценка различий в эффективности симпатической радиочастотной денервации (РДН) почечных артерий (ПА) у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ) при гиперурикемии (ГУ) в течение 3 лет наблюдения. **Материалы и методы.** В исследование включено 80 пациентов с РАГ, которые были рандомизированы на группу РДН ПА на фоне медикаментозной терапии (МТ) и группу МТ. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности артериальной гипертензии и количеству антигипертензивных препаратов. Через 12 месяцев сравнительное исследование было закончено, а группу больных РДН ПА обследовали через 24 и 36 месяцев, результаты были проанализированы в зависимости от исходного уровня мочевой кислоты (МК). **Результаты.** В группе РДН ПА по сравнению с группой МТ выявили хороший антигипертензивный эффект как по офисному артериальному давлению (АД), так и по показателям суточного мониторирования АД (СМАД). После РДН ПА снижение АД сохранялось в течение 3 лет наблюдения. Анализ антигипертензивного эффекта интервенционного лечения в зависимости от уровня МК показал снижение офисного АД и всех показателей СМАД у больных с нормальным уровнем МК. У пациентов с ГУ отмечено уменьшение только офисного и среднесуточного систолического АД. Выделение больных с хорошим ответом на РДН (группа «респондеров» свидетельствует о преобладании нормальных показателей МК у пациентов (75 % через 2 месяца и 83,3 % через 36 месяцев наблюдения)). Показатели креатинина и цистатина С в динамике были несколько повышены, но в пределах референсных значений. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о более выраженной клинической эффективности РДН ПА у пациентов без ГУ.

Ключевые слова: радиочастотная денервация, гиперурикемия, резистентная артериальная гипертензия

Для цитирования: Гапон Л. И., Микова Е. В., Савельева Н. Ю., Жержова А. Ю., Рипп Т. М. Различия в эффективности симпатической радиочастотной денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией при гиперурикемии. Артериальная гипертензия. 2022;28(4):428–443. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-428-443

Differences in the effectiveness of sympathetic radiofrequency denervation of the renal arteries in patients with resistant arterial hypertension and hyperuricemia

L. I. Gapon¹, E. V. Mikova¹, N. Yu. Saveleva¹,
A. Yu. Zherzhova¹, T. M. Ripp²

¹ Tyumen Cardiology Research Center is a branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tyumen, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

Corresponding author:

Lyudmila I. Gapon,
Tyumen Cardiology Research Center —
branch of the Tomsk Research Institute
of the Russian Academy of Sciences,
111 Melnikaite street, Tyumen,
625026 Russia.
E-mail: gapon@infarkta.net

Received 27 April 2022;
accepted 20 September 2022.

Abstract

Objective. To evaluate of differences in the effectiveness of sympathetic radiofrequency denervation (RDN) of renal arteries (RA) in patients with resistant arterial hypertension (RAH) with hyperuricemia (HUA) during 3 years of follow-up. **Design and methods.** The study included 80 patients with RAH, who were randomized to RDN RA group with medication therapy (MT) and MT group. Groups were comparable in age, gender, duration of hypertension and the number of antihypertensive medications. In 12 months, comparative study was completed, and RDN RA group of patients was examined in 24 and 36 months, results were analyzed depending on the initial level of uric acid (UA). **Results.** In RDN RA group, compared with MT group, beneficial antihypertensive effect was found both in terms of office blood pressure (BP) and ambulatory BP monitoring (ABPM). After RDN RA, significant decrease in BP persisted for 3 years. Analysis of antihypertensive effect of interventional treatment depending on UA level showed significant decrease in office BP and all indicators of ABPM in patients with normal levels of UA. In HUA patients, only decrease in office BP and mean daily systolic BP was revealed. The majority of patients with favorable response to RDN ("responders" group) showed normal UA (75 % vs. 83,3 %, respectively, at 24, 36 months of follow-up). The creatinine and cystatin C levels in dynamics were slightly increased, but within reference ranges. **Conclusions.** Obtained data indicated more pronounced clinical efficacy of RDN RA in patients without HUA.

Key words: radiofrequency denervation, hyperuricemia, resistant arterial hypertension

For citation: Gapon LI, Mikova EV, Saveleva NYu, Zherzhova AYU, Ripp TM. Differences in the effectiveness of sympathetic radiofrequency denervation of the renal arteries in patients with resistant arterial hypertension and hyperuricemia. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(4):428–443. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-428-443

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) традиционно сохраняет за собой статус пандемии, насчитывая более 1 миллиарда пациентов. В Российской Федерации распространенность АГ составляет 44 % среди всего населения, что является достаточно высоким показателем в мире [1]. Медицинская и социальная значи-

мость АГ обусловлена определяющим влиянием на частоту кардиальных и церебральных осложнений. По данным метаанализа многоцентровых исследований, даже незначительное снижение офисного артериального давления (АД) (на 2 мм рт. ст.) приводит к значительному снижению риска смертности от инсульта (10 %) и инфаркта (7 %) [2].

Больные с резистентной формой заболевания представляют достаточно сложную категорию пациентов.

АГ называют резистентной в тех случаях, когда на фоне изменения образа жизни и приема трех антигипертензивных препаратов, включая диуретик, в дозах, близких к максимальным, не удается достичь целевого уровня АД; либо для поддержания оптимального уровня АД требуется 4 и более лекарственных препаратов при исключении ее вторичного характера [3, 4]. Рефрактерная АГ определяется при неэффективности контроля АД на фоне приема пяти и более препаратов, включая тиазидный диуретик и антагонист минералокортикоидных рецепторов [5].

Резистентная АГ (РАГ) является малоизученной проблемой современной кардиологии. На долю тяжелых, резистентных к антигипертензивной терапии форм АГ, приходится, по данным разных авторов, до 11 % от общего их числа, а в специализированных клиниках их доля достигает 29 %. Эта категория больных требует постоянного безрезультатного приема 4–5 антигипертензивных препаратов, что, кроме больших финансовых вложений, снижения приверженности к лечению и значительного психического ущерба для больного, определяет высокую степень инвалидизации и гибели лиц трудоспособного возраста [6]. Сохраняющиеся, несмотря на лечение, высокие показатели АД, являясь ключевым патогенетическим фактором ряда сердечно-сосудистых осложнений, обеспечивают максимальный риск фатального поражения органов-мишеней.

Симпатическая радиочастотная денервация (РДН) почечных артерий (ПА) является самым современным, эффективным и безопасным методом лечения АГ, устойчивой к медикаментозной терапии (МТ), обеспечивая немедикаментозное стойкое снижение АД [7–10]. Процедура выполняется катетерным методом — через бедренную артерию. В устья ПА проводится зонд с датчиком, через который наносится серия электромагнитных аппликаций на стенки ПА, приводя к частичной деструкции симпатических нервных волокон, поддерживающих патологический порочный круг в сохранении высокого уровня АД [11]. Эта методика с успехом используется в клинической практике за рубежом с 2008 года (Symplicity HTN-1) [11]. В нашей стране ее внедрение началось в 2011 году и также продемонстрировало высокую эффективность и безопасность [12]. Международный регистр Global Symplicity Registry (231 центр из 37 стран, включены 5000 пациентов) продемонстрировал эффективность и безопасность метода РДН [13].

В настоящее время опубликовано несколько результатов рандомизированных клинических иссле-

дований (РКИ), подтверждающих высокую эффективность процедуры РДН по снижению АД [14–17]. Вместе с тем данные Symplicity HTN-3 не показали разницы в снижении АД у больных с проведением РДН и с «имитацией процедуры». Причины неудачи эффективности РДН в терапии больных с РАГ в исследовании Symplicity HTN-3 детально проанализированы [18–21]. Тем не менее данный факт привел к снижению класса рекомендации и уровню доказательности в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии в 2018 году [3]. В дальнейшем были усовершенствованы устройства для РДН, на смену моноэлектродным катетерам пришли мультиэлектродные системы. Проведение РДН ПА с помощью мультиэлектродных устройств показало их преимущество за счет увеличения количества аппликаций и возможности проведения абляции не только в основном стволе ПА, но и в ее сегментарных ветвях, где почечные нервы максимально располагаются вокруг почечных сосудов [22–27].

Для оценки сравнительной эффективности РДН при РАГ и неконтролируемой АГ проведен сетевой метаанализ РКИ, в систематический обзор было включено 20 РКИ ($n = 2152$), в том числе 15 при РАГ ($n = 1544$) и 5 при неконтролируемой АГ ($n = 608$). Эффект РДН был более выраженным при воздействии не только на точки в главной ПА, но и на сегментарные ветви [28].

Необходимо отметить, что на пути дальнейшего развития использования РДН у пациентов с РАГ стоит проблема наличия «не-респондеров», то есть отсутствия эффекта процедуры или ее недостаточной эффективности у части пациентов [29, 30]. Поиски причин данного факта становятся чрезвычайно актуальными. Среди основных упоминаются различия анатомического строения симпатических ганглиев — топографические особенности их расположения около ПА и особенности региональной симпатической активности — скорости высвобождения норадреналина в синаптических окончаниях различных органов (сердце, почки) — spillover noradrenaline [27]. Поскольку почечные нервы более доступны для эндоваскулярного воздействия в сегментарных ветвях, эффективность РДН может быть существенно повышена при проведении дистальной РДН — переносе воздействий из ствола в сегментарные ветви [27, 31].

Вместе с тем остается неизученной проблема влияния повышенного уровня мочевой кислоты (МК) сыворотки крови у пациентов с РАГ, которым выполнена процедура РДН. Гиперурикемия (ГУ) часто встречается среди пациентов с АГ и являет-

ся значимым фактором формирования хронической болезни почек (ХБП) из-за развития воспалительных изменений в интерстициальной ткани почек, нарушения функций эндотелия сосудов и стимуляции развития нефросклероза. В доступной литературе отсутствуют сведения относительно влияния уровня ГУ на эффективность процедуры РДН ПА у пациентов с РАГ.

Целью настоящей работы явилась оценка различий в эффективности симпатической РДН ПА у пациентов с РАГ при ГУ в условиях 3-летнего наблюдения.

Материалы и методы

По решению Ученого совета проведено открытое РКИ, выполненное в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования и информированное согласие, которое добровольно подписал каждый участник до начала исследования, были одобрены Этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра — филиала ФГБНУ Томский НИМЦ РАН.

В исследование, согласно критериям включения и исключения, вошли 80 пациентов с РАГ. Методом стратификационной рандомизации исследуемые были разделены на 2 группы: основную группу составили 40 пациентов с РАГ на антигипертензивной терапии, которым проводилась симпатическая РДН ПА (группа РДН) и группу МТ, в которую вошли 40 больных с РАГ только на антигипертензивной терапии.

Средний возраст исследуемых среди мужчин составил $53,6 \pm 9,3$ года, среди женщин — $58,3 \pm 8,4$ года. В процентном соотношении мужчины составили 47,5% исследуемых с РАГ (38/80), женщины — 52,5% (42/80). Средняя длительность течения АГ составила $19,8 \pm 8,3$ года: в группе интервенционного лечения $18,6 \pm 8,96$ года, а группе МТ $21,0 \pm 7,6$ года. Различия между группами по полу, возрасту и длительности диагностированной АГ оказались статистически незначимы ($p > 0,05$). Базисная терапия включала прием ИАПФ или АРА, диуретиков, антагонистов кальция и антагонистов альдостерона, дополнительную группу препаратов составили бета-адреноблокаторы и препараты центрального действия. Среднее количество принимаемых препаратов составило у одного пациента в группе РДН $5,58 \pm 0,64$, а в группе МТ $5,35 \pm 0,70$, статистически значимых различий в количестве принимаемой терапии между группами не выявлено. В процессе наблюдения у 15% (6/40) пациентов отмечена тенденция к гипотензии, в связи с чем отменялись пре-

параты центрального действия (агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин). Режим базисной антигипертензивной терапии не меняли в течение всего периода исследования.

Билатеральная денервация ПА выполнялась на базе Тюменского кардиологического научного центра — филиала ФГБНУ Томский НИМЦ РАН в условиях рентгенооперационной, проведено 29 процедур РДН. На базе Научно-исследовательского института кардиологии ФГБНУ Томский НИМЦ РАН (отделение артериальной гипертензии) выполнено 11 операций денервации ПА. Перед проведением интервенционного вмешательства (за 24 часа до рентгенконтрастной процедуры), а также в течение 6 часов после операции проводилась профилактика контраст-индуцированной нефропатии: прекращался прием нефротоксичных лекарственных препаратов и выполнялась гидратация внутривенным введением 0,9% раствора хлорида натрия в дозе 1,0 мл/кг/ч (в течение 6 часов). В состав используемого оборудования фирмы Medtronic входил катетер Symplicity Flex, концевая часть которого представляет собой электрод диаметром 4F (1,33 мм) и длиной 1,5 мм, а также автоматизированный генератор радиочастотного напряжения с алгоритмами встроенного управления подачей энергии в режиме контроля температуры воздействия (Medtronic, США). При воздействии денервационным катетером на стенку ПА применялся ток низкой плотности. Перед выполнением процедуры РЧ-абляции осуществлялась премедикация промедолом 2,0 в/м стандартным методом для вмешательств на артериях. В первую очередь проводились пункция и катетеризация правой бедренной артерии с целью введения катетера к месту воздействия. Следующим этапом, для того чтобы оценить анатомические особенности расположения ПА, хирургами в начале процедуры осуществлялись рентгенконтрастные исследования: абдоминальная аортография совместно с селективной почечной ангиографией по стандартным методикам. В дальнейшем РЧ-катетер с электродом проводился до дистальной части ПА, и производилась серия последовательных точечных РЧ-абляций по спирали с шагом ≥ 5 мм и степенью вращения 45 по окружности сосуда по направлению к аорте. Среднее число аппликаций на обе артерии составило $12,85 \pm 2,27$. В заключение процедуры катетерной РЧ-абляции выполнялась контрольная ангиография ПА для того, чтобы не пропустить всевозможные повреждения стенки артерии после интервенционного вмешательства. В среднем продолжительность операции составила $68,00 \pm 10,93$ минуты. После удаления катетера и интродьюсера выполнялся гемостаз бедренной артерии устройством Angio-seal.

На втором этапе (выборочное, обсервационное, аналитическое, открытое, продольное, параллельное исследование) проводилось динамическое наблюдение за состоянием пациентов в контрольных точках. Контрольная точка сравнительного исследования между группами наблюдения определялась в 12 месяцев с момента первичного осмотра, в которой проводилось: оценка нежелательных явлений; анализ сопутствующей фармакотерапии, стандартное измерение офисного АД, суточное мониторирование АД (СМАД), стандартные клинические и биохимические лабораторные обследования, определение креатинина и цистатина С в крови, эхокардиография, ультразвуковая доплерография ПА, определение суточной экскреции альбумина с мочой. Функцию почек контролировали по уровню креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) согласно формуле MDRD ($\text{мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$). Дополнительно в группе РДН определялись промежуточные точки в 1, 3, 6 месяцев для оценки нежелательных явлений, анализа сопутствующей фармакотерапии, стандартного измерения офисного АД и СМАД, определения суточной экскреции альбумина с мочой и функции почек.

Кроме того, в группе РДН с целью установления отдаленных результатов клинической эффективности хирургического лечения в течение трехлетнего наблюдения, пациенты через 24 и 36 месяцев с момента РДН приглашались на стационарное обследование для проведения инструментальных и лабораторных исследований в том же объеме, что и в контрольной точке 12 месяцев.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью пакета прикладных программ “SPSS STATISTICS” 21.0. Все используемые в работе параметры тестировались на нормальность распределения выборки с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. На основании полученных результатов тестирования переменные были представлены либо в виде среднего $\pm$ среднее квадратичное отклонение ($M \pm SD$) в случае нормального распределения, либо в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me [25-75\%]$) при распределении, отличном от нормального. Значимость различий непрерывных величин устанавливали при помощи непарного двухвыборочного t-критерия Стьюдента, если распределение было нормальным, либо при помощи непараметрического U-критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney). Для оценки изменений количественных признаков в динамике в двух точках применяли непараметрический критерий Вилкоксона, для оценки изменений в 3 и более точках — непараметрический критерий Фридмана с коррекцией значения p на множественные сравнения. При

сравнении дискретных переменных между двумя группами использовался точный критерий Фишера, при оценке их изменений в динамике — критерий МакНемара. Для анализа силы и направления связи количественных признаков использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена и регрессионный анализ. Для выявления связи между двумя независимыми переменными использовали метод пошагового логистического регрессионного анализа, при этом проводили оценку отношения шансов (ОШ) и 95-процентного доверительного интервала (95% ДИ) для изменения ОШ. ОШ вычисляли с помощью однофакторной логистической регрессии. Различия между всеми исследуемыми показателями и переменными считались статистически значимыми при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительный анализ групп пациентов РАГ после РДН и изолированной МТ проведен через 12 месяцев наблюдения, за истекший период у этих пациентов не отмечено серьезных нежелательных явлений и прекращения исследования. По результатам офисного измерения АД установлено статистически значимое ($p < 0,001$) снижение уровня как систолического АД (САД) ($\Delta = -33,56 \pm 23,23 \text{ мм рт. ст.}$), так и диастолического АД (ДАД) ($\Delta = -18,97 \pm 14,37 \text{ мм рт. ст.}$) в группе РДН. Через 12 месяцев у 89,7% (35/39) пациентов по САД и у 82% (32/39) пациентов по ДАД в группе РДН отмечалась динамика снижения АД. В группе МТ через год только у 52,5% (21/40) пациентов по САД и у 30% (12/40) пациентов по ДАД отмечалась положительная динамика АД.

Анализ показателей СМАД у больных РАГ в группах РДН ПА и МТ представлен в таблице 1.

По всем показателям дневных и ночных максимальных и минимальных САД через 12 месяцев в группе РДН выявилась положительная динамика снижения САД, в отличие от показателей дневного максимального ДАД, где не наблюдалась динамика снижения АД. В группе РДН подтверждается снижение как дневного, так и ночного уровня АД, хотя изменения оказались более выраженными среди показателей САД: Δ САД дневного общего — $17,36 \pm 9,31 \text{ мм рт. ст.}$ ($p < 0,001$), Δ САД среднего дневного — $17,18 \pm 10,53 \text{ мм рт. ст.}$ ($p < 0,001$), Δ САД среднего ночного — $19,22 \pm 10,76 \text{ мм рт. ст.}$ ($p < 0,001$). При этом в группе МТ значения общих, максимальных, минимальных, среднедневных и средненочных САД и ДАД через 12 месяцев статистически значимо не изменились.

Сравнительное исследование РДН и МТ выполнили в течение 12 месяцев, затем наблюдение

Таблица 1

**ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
ПРИ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ГРУППАХ РАДИОЧАСТОТНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ
И МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ИСХОДНО И В ДИНАМИКЕ ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ (М ± SD)**

Показатель	РДН		МТ	
	Исходно	Через 12 месяцев	Исходно	Через 12 месяцев
САД среднее общее, мм рт. ст.	161,10 ± 16,91	150,74 ± 17,65***	157,55 ± 19,96	155,40 ± 17,02
ДАД среднее общее, мм рт. ст.	95,60 ± 11,80	89,54 ± 11,60***	91,60 ± 12,01	90,93 ± 11,19
САД среднее дневное, мм рт. ст.	164,98 ± 17,41	154,92 ± 17,18***	161,48 ± 18,90	157,35 ± 17,36
ДАД среднее дневное, мм рт. ст.	99,05 ± 12,43	93,18 ± 11,15***	94,85 ± 10,82	92,95 ± 11,64
САД среднее ночное, мм рт. ст.	151,78 ± 19,47	140,10 ± 21,41***	144,68 ± 23,18	147,80 ± 19,83
ДАД среднее ночное, мм рт. ст.	87,45 ± 12,52	80,44 ± 14,46***	80,60 ± 17,76	83,00 ± 12,16
САД дневное макс., мм рт. ст.	198,03 ± 21,40	189,26 ± 20,81*	189,38 ± 19,79	189,75 ± 22,35
ДАД дневное макс., мм рт. ст.	121,75 ± 15,77	119,13 ± 15,35	120,68 ± 13,64	114,60 ± 15,29
САД ночное макс., мм рт. ст.	173,95 ± 22,34	160,67 ± 22,66***	166,30 ± 24,82	165,65 ± 25,05
ДАД ночное макс., мм рт. ст.	103,63 ± 14,26	95,54 ± 14,40**	97,63 ± 15,08	97,43 ± 16,70
САД дневное мин., мм рт. ст.	136,28 ± 17,02	125,23 ± 17,89***	129,98 ± 13,48	130,15 ± 16,64
ДАД дневное мин., мм рт. ст.	78,95 ± 12,90	69,62 ± 13,87**	73,83 ± 12,52	72,90 ± 12,48
САД ночное мин., мм рт. ст.	133,63 ± 20,20	123,46 ± 21,98**	128,43 ± 22,79	129,73 ± 18,15
ДАД ночное мин., мм рт. ст.	73,63 ± 13,34	68,79 ± 15,93*	69,70 ± 14,37	69,50 ± 12,26

Примечание: РДН — радиочастотная денервация; МТ — медикаментозная терапия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; различия в группах в динамике статистически значимы, критерий Вилкоксона; различия между группами радиочастотной денервации и медикаментозной терапии статистически незначимы, критерий Манна–Уитни.

больных на изолированной МТ было прекращено, а в группе пациентов РАГ после проведения оперативного лечения проводили динамическое наблюдение и обследование в течение 3 лет с контрольными точками 12 и 36 месяцев. За период наблюдения исключили 8 больных, причины прекращения исследования: смерть от внесердечных причин — 1, инсульт — 1, онкопатология — 1, перемены места жительства — 2, отказ от участия в исследовании у остальных пациентов.

Динамика офисного АД и показателей СМАД в группе РДН представлена в таблице 2. Результаты наблюдения больных с РАГ после РДН ПА через 24 и 36 месяцев несколько отличались от итогов первого года наблюдения. Уровень офисного АД статистически значимо отличался исходно и через 24 месяца: Δ САД составила — $35,15 \pm 22,57$ мм рт. ст. ($p = 0,001$), Δ ДАД — $24,72 \pm 14,46$ мм рт. ст. ($p = 0,001$). В то же время через 36 месяцев наблюдения за показателями офисного АД сохранялась статистически значимая динамика: Δ САД составила — $37,71 \pm 21,53$ мм рт. ст. ($p = 0,001$), Δ ДАД — $26,43 \pm 11,93$ мм рт. ст. ($p = 0,001$) по сравнению с исходными значениями АД.

Динамика изменений основных показателей СМАД в отдаленных контрольных точках рассчи-

тана с помощью критерия Фридмана с коррекцией значения p на множественные сравнения. Наблюдали статистически значимую линейную динамику снижения показателей среднесуточного САД ($p < 0,001$), дневного АД (САД/ДАД) и ночного САД ($p < 0,01$), среднесуточного и ночного ДАД ($p < 0,05$) от исходного уровня. Полученные результаты свидетельствуют о пролонгированном гипотензивном эффекте в отдаленном периоде наблюдения.

Дальнейший статистический анализ проводился при разделении группы интервенционного лечения на две группы: лиц с повышенным уровнем МК (для женщин более 360 мкмоль/л, для мужчин более 420 мкмоль/л) и лиц с нормальным уровнем МК (для женщин до 360 мкмоль/л, для мужчин до 420 мкмоль/л) согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR).

Значения офисного САД в подгруппе без ГУ исходно составили $182,40 \pm 30,11$ мм рт. ст. и через год после РДН — $148,20 \pm 14,21$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), в подгруппе с ГУ $176,60 \pm 18,04$ мм рт. ст. и $145,71 \pm 16,15$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,01$). Значения офисного ДАД после РДН ПА в подгруппе без ГУ исходно составили $108,96 \pm 15,60$ мм рт. ст. и через год — $91,20 \pm 10,13$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), в подгруппе с ГУ $104,73 \pm 10,57$ мм рт. ст. и $85,36 \pm$

Таблица 2

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОФИСНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И СУТОЧНОГО
МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ
ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ (n = 32), M ± SD**

Показатель	Исходно	Через 12 месяцев	Через 24 месяца	Через 36 месяцев	p-значение
	1	2	3	4	
САД офисное, мм рт. ст.	183,67 ± 25,61	147,50 ± 16,49	149,17 ± 15,65	145,97 ± 26,49	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₄ < 0,001
ДАД офисное, мм рт. ст.	107,90 ± 13,85	88,33 ± 9,22	87,17 ± 10,72	86,73 ± 14,20	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₄ < 0,001
САД (24), мм рт. ст.	163,84 ± 16,79	151,81 ± 18,09	151,47 ± 15,12	155,38 ± 20,81	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₄ < 0,001
ДАД (24), мм рт. ст.	96,03 ± 11,12	89,53 ± 10,79	88,00 ± 8,58	90,16 ± 12,43	p ₁₋₂ = 0,007 p ₁₋₃ = 0,001 p ₁₋₄ = 0,019
САД (дн), мм рт. ст.	167,84 ± 17,12	156,13 ± 17,40	154,69 ± 14,40	157,94 ± 19,55	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,005 p ₁₋₄ = 0,007
ДАД (дн), мм рт. ст.	99,50 ± 11,58	93,19 ± 10,57	91,41 ± 8,75	92,69 ± 12,57	p ₁₋₃ = 0,002 p ₁₋₄ = 0,004
САД (н), мм рт. ст.	154,25 ± 20,23	141,16 ± 22,23	143,44 ± 19,45	145,84 ± 27,55	p ₁₋₂ = 0,006
ДАД (н), мм рт. ст.	87,72 ± 12,37	80,47 ± 13,55	80,50 ± 10,80	82,13 ± 14,10	p ₁₋₂ = 0,012 p ₁₋₃ = 0,006

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; критерий Фридмана с попарным сравнением и коррекцией значения p на множественные сравнения.

6,64 мм рт. ст. соответственно (p < 0,01). Различия между подгруппами по уровням САД и ДАД исходно и через 12 месяцев оказались статистически незначимы, двусторонний критерий Манна–Уитни.

Анализ основных показателей СМАД у больных РАГ группы консервативной тактики ведения представлен в таблице 3. Согласно представленным данным, при разделении больных на подгруппы в зависимости от уровня МК показатели СМАД оказались сопоставимы как исходно, так и в динамике (p > 0,05).

При аналогичном разделении группы интервенционного метода лечения на подгруппы пациентов с ГУ и без ГУ при оценке показателей СМАД в подгруппе пациентов с ГУ отмечалась динамика снижения только среднесуточного САД (p < 0,05) (табл. 4). В то же время у пациентов с нормальным уровнем МК через 12 месяцев было выявлено статистически значимое снижение всех основных показателей среднесуточного и средненочного АД (САД/

ДАД) (p < 0,001), среднедневного САД (p < 0,01) и ДАД (p < 0,001). Различия между группами РДН с наличием ГУ и без ГУ, рассчитанные при помощи критерия Манна–Уитни, при сравнении исходных параметров СМАД и через 12 месяцев после РДН оказались статистически незначимы (p > 0,05).

Оценка зависимости ГУ и основных коррелирующих показателей СМАД показала: при наличии ГУ увеличивается вариабельность ночного САД (ОШ 1,196 (95 % ДИ 1,026–1,394)), ДАД (ОШ 1,351 (95 % ДИ 1,068–1,709)), а также максимального ДАД (ОШ 1,054 (95 % ДИ 1,003–1,108)) через 3 месяца после РДН, что указывает на влияние МК на отдельные показатели СМАД. Выявленные положительные связи средней силы исходного уровня МК и показателей СМАД представлены в таблице 5 и на рисунке 2.

По результатам регрессионного анализа из указанных взаимосвязей значимая связь исходного уровня МК была только с дельтой офисного САД

Таблица 3

ДИНАМИКА ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ГРУППЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ГИПЕРУРИКЕМИИ (M ± SD)

Показатель	С ГУ (n = 22)		Без ГУ (n = 18)	
	Исходно	Через 12 месяцев	Исходно	Через 12 месяцев
САД (24), мм рт. ст.	156,82 ± 19,70	156,09 ± 18,92	157,22 ± 20,89	154,56 ± 14,88
ДАД (24), мм рт. ст.	91,53 ± 12,59	90,73 ± 12,48	92,67 ± 11,54	91,17 ± 9,72
САД (дн), мм рт. ст.	161,36 ± 17,54	158,23 ± 19,62	161,61 ± 20,96	156,28 ± 14,60
ДАД (дн), мм рт. ст.	94,09 ± 11,80	92,82 ± 13,20	95,78 ± 9,75	93,11 ± 9,79
САД (н), мм рт. ст.	146,09 ± 28,12	147,36 ± 20,52	142,94 ± 15,80	148,33 ± 19,52
ДАД (н), мм рт. ст.	77,45 ± 20,20	82,09 ± 13,24	84,44 ± 13,83	84,11 ± 10,98

Примечание: ГУ — гиперурикемия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 4

ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НАЛИЧИЕМ И ОТСУТСТВИЕМ ГИПЕРУРИКЕМИИ ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ 1 ГОД ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ, M ± SD

Показатель	С ГУ (n = 15)		Без ГУ (n = 25)	
	Исходно	Через 12 месяцев	Исходно	Через 12 месяцев
САД (24), мм рт. ст.	156,73 ± 12,47	149,93 ± 14,77*	163,72 ± 18,4	151,20 ± 19,54***
ДАД (24), мм рт. ст.	94,00 ± 12,51	90,21 ± 12,06	96,56 ± 11,52	89,16 ± 11,58***
САД (дн), мм рт. ст.	160,53 ± 12,86	153,36 ± 14,32	167,64 ± 19,40	155,80 ± 18,82**
ДАД (дн), мм рт. ст.	96,87 ± 12,58	93,29 ± 11,72	101,96 ± 15,92	93,12 ± 11,06***
САД (н), мм рт. ст.	146,60 ± 14,35	141,21 ± 19,23	153,28 ± 23,38	139,48 ± 22,90***
ДАД (н), мм рт. ст.	86,00 ± 13,53	82,71 ± 15,78	88,32 ± 12,07	79,16 ± 13,84***

Примечание: ГУ — гиперурикемия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; различия в группах в динамике статистически значимы, критерий Вилкоксона; различия между группами с наличием гиперурикемии и без гиперурикемии статистически незначимы ($p > 0,05$), критерий Манна–Уитни.

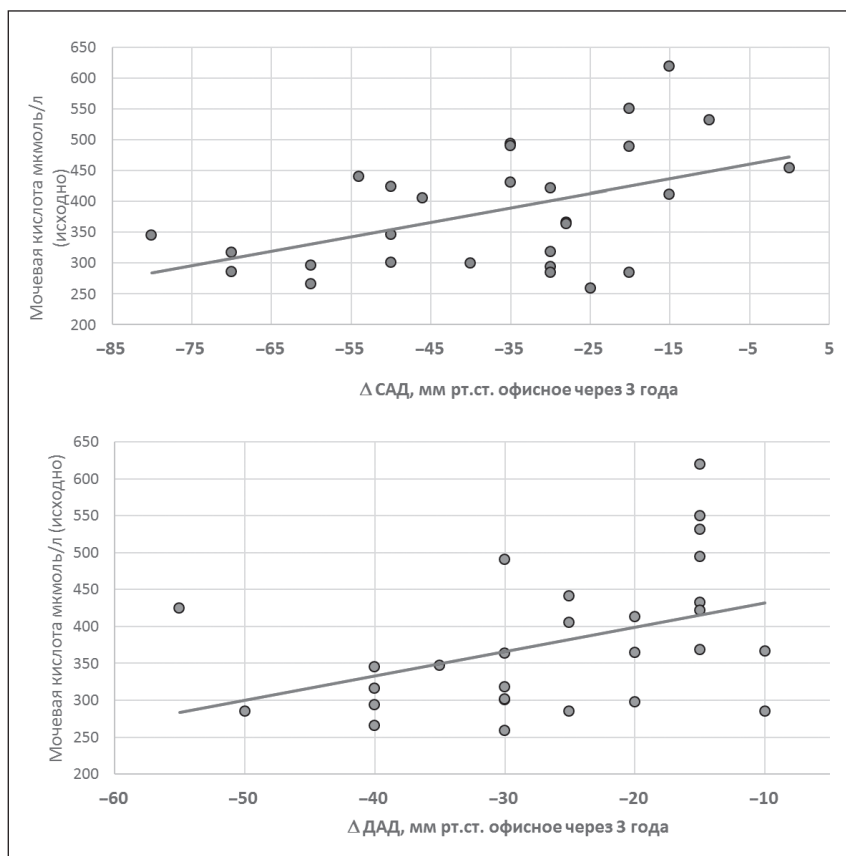
Таблица 5

ВЗАИМОСВЯЗИ ИСХОДНОГО УРОВНЯ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ

Коррелируемые параметры		r	p-значение
МК, мкмоль/л	SD САД ночное 3 месяца	$r = 0,340$	$p = 0,037$
	SD ДАД ночное 3 месяца	$r = 0,414$	$p = 0,010$
	ДАД ночное максимальное 3 месяца	$r = 0,342$	$p = 0,035$
	Δ САД офисное 36 месяцев	$r = 0,395$	$p = 0,037$
	Δ ДАД офисное 36 месяцев	$r = 0,461$	$p = 0,013$
	Δ ДАД офисное 24 месяцев	$r = 0,386$	$p = 0,039$

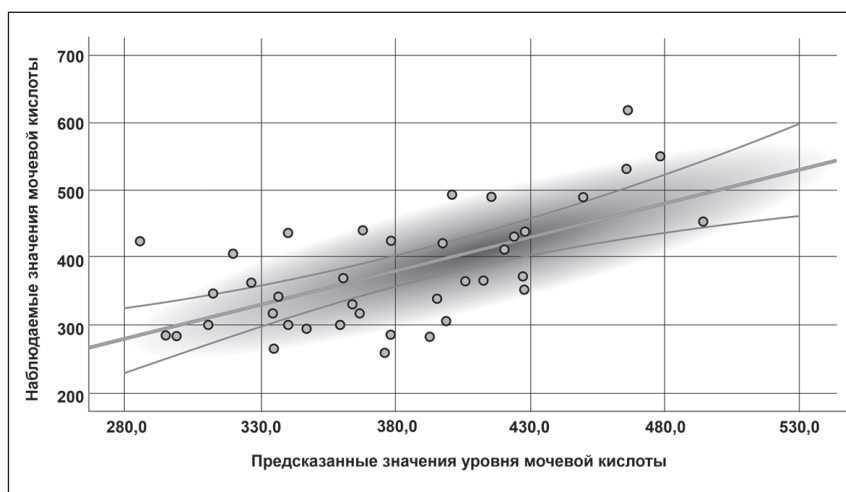
Примечание: МК — мочевая кислота; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; r — коэффициент корреляции Спирмена; p — значимость коэффициента корреляций.

Рисунок 2. Связь исходного уровня мочевой кислоты с изменением офисного артериального давления через 36 месяцев после радиочастотной денервации



Примечание: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

Рисунок 3. Связь уровня мочевой кислоты исходно и предсказанных ее значений с помощью регрессии



Примечание: единицы измерения мочевой кислоты — мкмоль/л.

через 36 месяцев ($B = 2,186$; 95 % ДИ 0,269–4,103; $p = 0,027$) (рис. 3).

Для оценки и определения точности (смещения) коэффициентов регрессии применили метод бутстреп на 1000 псевдовыборках. Подтвердилась значимая зависимость с дельта офисного САД через 36 месяцев ($B = 2,186$; 95 % ДИ 0,690–3,239; смещение $-0,200$; $p = 0,022$). Таким образом, чем выше исходный уровень МК, тем меньше изменение показателя САД офисного через 36 месяцев наблюдения.

При проведении корреляционного анализа группы оперативного лечения выявлены связи средней силы уровня МК с показателями метаболического синдрома (окружность талии) ($r = 0,350$, $p = 0,027$), показателями липидного обмена ($r = -0,397$, $p = 0,011$) и показателями азотистых оснований (креатинина) ($r = 0,435$, $p = 0,005$). Стоит отметить, что данные нашего исследования согласуются с данными отечественных авторов, которые указывают на тесную связь уровня МК с параметрами кардиометаболического континуума. Установленные корреляционные связи требуют дальнейшего изучения и ввиду сложности патогенетических механизмов при РДН не дают возможности говорить о причинно-следственных связях возможных корреляций между липидным профилем, метаболизмом МК и стабильностью уровня АД после интервенционного вмешательства.

Так как референсные значения МК имеют гендерные особенности, корреляционный анализ для группы интервенционного лечения проводился отдельно для подгрупп мужчин и женщин. В подгруппе лиц женского пола уровень МК был устойчиво ассоциирован с показателями инотропной функции сердца (частота сердечных сокращений ($r = 0,525$, $p = 0,018$) и SD частоты сердечных сокращений ($r = 0,497$, $p = 0,036$), уровень общего холестерина ($r = 0,700$, $p = 0,001$) и показатели вариабельности уровней ДАД (SD ДАД: $r = 0,644$, $p = 0,002$) и САД (SD САД: $r = 0,528$, $p = 0,020$). В то же время корреляционный ряд в подгруппе лиц мужского пола характеризовался большим количественным и качественным разнообразием. В отличие от подгруппы лиц женского пола, в данной подгруппе установлены статистически значимые корреляции прямой направленности и средней силы между уровнем МК и основными показателями СМАД через 12 месяцев.

Полученные корреляции и их анализ свидетельствуют о том, что у мужчин с ГУ через год после проведения РДН ПА не наблюдалось дополнительного снижения ДАД. В то же время только у женщин и с нормальным уровнем МК, и с ГУ удалось достигнуть статистически значимого снижения всех

основных показателей СМАД через 12 месяцев после РДН ($p < 0,01$).

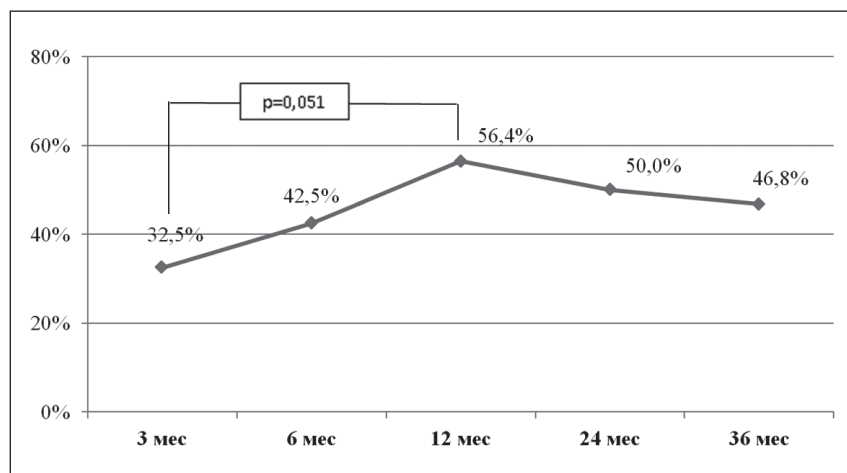
Стоит отметить, что в группе РДН с наличием ГУ отмечалось статистически значимое снижение уровня СКФ с $99,67 \pm 22,79$ мл/мин/1,73 м² исходно до $84,14 \pm 24,31$ ($p = 0,041$) мл/мин/1,73 м² через 12 месяцев после вмешательства. В подгруппе без ГУ наблюдалась аналогичная динамика СКФ через 12 месяцев после интервенционного лечения относительно средних арифметических значений ($92,22 \pm 20,67$ мл/мин исходно и $97,31 \pm 16,33$ мл/мин через 12 месяцев), однако интегрально статистически значимые различия внутри данной группы в динамике не определялись ($p > 0,05$). Снижение уровня суточной экскреции альбумина с мочой отметили только в подгруппе с повышенным уровнем МК: исходно — $27,17$ [14,4; 47,09] мг/сутки, через 12 месяцев $22,57$ [10,53; 37,41] мг/сутки ($p < 0,05$), в подгруппе без ГУ уровень экскреции альбумина с мочой исходно составил $33,70$ [13,35; 61,75] мг/сутки, через 12 месяцев — $25,20$ [13,06; 52,25] мг/сутки ($p > 0,05$).

Несмотря на то, что клиническая эффективность проведения РДН может определяться по различным параметрам, критериям и индикаторам, в специализированной литературе по данной тематике у отечественных и зарубежных исследователей показателем эффективности процедуры является снижение уровня САД не менее чем на 10 мм рт. ст. от точки исходного измерения, и условно принято называть таких пациентов «респондерами».

На рисунке 1 представлен процент пациентов после РДН, которые относились к категории «респондеры». Анализ полученных данных показал наличие тенденции к повышению числа «респондеров» в ответ на РДН к первому году (контрольная точка). Дальнейшее наблюдение за данной категорией пациентов с момента проведения операции выявило некоторое снижение числа «респондеров»: ко второму году наблюдения — 6,4 %, к третьему году — 9,6 %. Однако нисходящая кривая отрицательной динамики оказалась статистически незначимой, что позволяет заключить, что РДН сохраняет длительный антигипертензивный эффект.

При разделении пациентов по исходному уровню МК у «респондеров» через 36 месяцев выявилась интересная тенденция: среди пациентов с положительным ответом на РДН 75 % были без нарушений обмена МК, среди которых 77,8 % составили лица женского пола. При анализе уровня МК «респондеров» через 36 месяцев выявили 83,3 % пациентов с нормальным уровнем МК, что позволяет сделать предположение о более высокой эффективности РДН у пациентов без ГУ. Обращает внимание статистиче-

Рисунок 1. Динамика количества «респондеров» в группе больных после радиочастотной денервации почечных артерий в зависимости от длительности наблюдения (для сравнения групп использован точный критерий Фишера)



ски значимое различие в уровне МК у женщин через 36 месяцев после РДН при исходной сопоставимости («респондеры» $330,55 \pm 88,52$ мкмоль/л, «нереспондеры» $410,57 \pm 91,18$ мкмоль/л, $p < 0,05$), в то же время динамика МК внутри групп не установлено.

Через 36 месяцев наблюдения в группах «респондеров» и «нереспондеров» отмечали умеренное повышение креатинина, индекса альбумина/креатинина и снижение СКФ в пределах референсных значений, не влияющих на гемодинамические взаимодействия.

Уровень цистатина С в плазме крови в настоящее время наравне с остаточным белком, креатинином и мочевиной считается независимым показателем оценки нарушения фильтрационной функции почек. В отличие от креатинина, уровень цистатина С не зависит от мышечной массы, пола, возраста и считается доклиническим маркером развития ХБП [32, 33]. Более того, данные последних метаанализов и РКИ свидетельствуют, что содержание цистатина С в крови служит важным прогностическим фактором повышения суммарного риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Динамика уровней цистатина С в крови не показала статистически значимых изменений по истечению 12 месяцев после интервенционного лечения ($p > 0,05$), в то же время уровень цистатина С несколько повышался через 36 месяцев наблюдения, но в целом не превысил референсных значений.

Динамика анализируемых показателей отличалась между группами по показателю суточной экскреции альбумина: у «респондеров» по прошествии 3 лет после операции установлено статистически значимое снижение экскретируемых с мочой альбуминов, в то время как в группе «нереспондеров» динамика суточной экскреции альбумина не установлено.

Обсуждение

В многочисленных исследованиях доказано наличие общих патофизиологических детерминант субклинической ГУ и сердечно-сосудистых заболеваний [34, 35]. Повышенный уровень МК является независимым предиктором различных патологических состояний организма человека и ассоциирован с повышением сердечно-сосудистого риска как у людей с нормальным уровнем АД, так и у лиц с АГ, в том числе РАГ [36]. Кроме того, доказано, что ГУ способствует прогрессированию основного заболевания, сердечно-сосудистой и общей смертности у данной категории лиц [37]. С этой точки зрения определение уровня МК при обследовании больных с РАГ является обоснованным и целесообразным [38]. Обновленные европейские и национальные рекомендации выделили ГУ в качестве независимого фактора сердечно-сосудистого риска, наравне с гиперхолестеринемией, возрастом, наследственной предрасположенностью [3, 4].

Существует четкая связь между выраженностью АГ, длительностью ее существования и частотой развития ХБП. АГ сама по себе является причиной повреждения почек и когда она возникает как следствие их заболевания, то становится важнейшим фактором риска развития и прогрессирования ХБП [39]. Хорошо известно, что в условиях АГ в почках развиваются структурные изменения, которые затрагивают гломерулярную систему, микрососудистое русло и промежуточную ткань почек.

Кроме того, повышенное АД приводит к повреждению эндотелиальных клеток сосудов, что в сочетании с метаболическими факторами усиливает проявления оксидативного стресса и активизирует нейрогуморальные факторы ишемии почечной ткани, способствуя развитию структурных изменений в гломерулярной системе, микроцир-

куляторном русле и промежуточной ткани почек. В почках развиваются структурно-функциональные изменения — формирование нефроангиосклероза, что лежит в основе развития гипертензивной нефропатии [3,4].

Самостоятельная роль МК в развитии ХБП и связанных с ней осложнений подтверждена результатами эпидемиологических исследований, выявивших ассоциацию ГУ с сердечно-сосудистыми заболеваниями, АГ, сахарным диабетом и ожирением [40, 41].

Факт ускорения развития ХБП и нефросклероза при АГ в условиях присутствия обменных нарушений (ГУ, гипергликемия и дислипидемия) отмечается многими исследователями [42–44].

ГУ чаще встречается у мужчин, чем у женщин. В России распространенность ГУ в целом составила 16,8%, в том числе 25,3% среди мужчин и 11,3% — среди женщин ($p < 0,0001$). Частота ГУ увеличивается с возрастом, не зависит от образования, ассоциирована с местом жительства, повышенным АД, ожирением и абдоминальным ожирением, потреблением алкоголя и приемом диуретиков. Хотя распространенность ГУ в российской популяции не превышает таковую в США и популяциях Китая и Японии, тем не менее четвертая часть мужского населения РФ трудоспособного возраста имеет повышенный уровень МК [45]. Тем не менее пороговое значение уровня МК в сыворотке крови, при котором отмечается повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний, у женщин ниже, чем у мужчин [46].

Как было ранее отмечено, ГУ является значимым фактором формирования ХБП из-за развития воспалительных изменений в интерстициальной ткани почек, нарушения функции эндотелия сосудов и стимуляции нефросклероза. С другой стороны, повышение уровня МК связано с активацией РААС и последующим развитием АГ. Новая роль МК в патогенезе заболеваний почек и сердечно-сосудистых заболеваний включает следующие патогенетические механизмы: индукцию оксидативного стресса, воспаление, эндотелиальную дисфункцию, а также активацию РААС [47].

Хорошо известно, что первично развившаяся ГУ может вызывать разные формы поражения почек (нефролитиаз, острая мочекишечная блокада, тубулоинтерстициальный нефрит). В то же время нарушения обмена МК, возникающие вторично при ХБП и оказывающие повреждающее действие на почки, могут быть одним из неиммунных факторов, способствующих прогрессированию ХБП любой природы [48].

Хроническое воспаление играет важную роль в стабилизации АГ, это сопровождается структурно-функциональными изменениями почек и сосудов,

способствует активации гуморальных механизмов повышения АД и формированию резистентности. Активность субклинического воспаления тесно связана с активностью симпатической нервной системы [49, 50]. Одной из точек приложения МК может быть эндотелий сосудов. Его состояние во многом зависит от нарушений липидного, углеводного обмена и уровня АД. МК стимулирует активацию провоспалительных цитокинов, пролиферацию гладкомышечных клеток, вазоконстрикцию, нарушение целостности эндотелия сосудов, развитие дисфункции эндотелия, повышение жесткости артерий и через эти механизмы способствует прогрессированию АГ.

РДН ПА у больных РАГ не только способствует ингибированию симпатической активности, но и улучшает состояние эндотелия, уменьшает сосудистую жесткость, вызывает снижение активации моноцитов и других маркеров воспаления. Эти данные указывают на прямое взаимодействие между воспалением и симпатической нервной системой, что имеет центральное значение для понимания сердечно-сосудистых эффектов РДН [51, 52].

Наши исследования показали влияние уровня МК на антигипертензивный ответ через 12, 24 и 36 месяцев после РДН ПА. Вероятно, ГУ снижает клиническую эффективность РДН, воздействуя на каскад патогенетических механизмов формирования резистентности, прежде всего на процессы утяжеления эндотелиальной дисфункции. Хотя некоторое повышение креатинина и цистатина С после РДН ПА носит однонаправленный характер в подгруппах пациентов с ГУ и с нормальными показателями МК, нельзя исключить наложение процессов гипертонической нефропатии и вторичной нефропатии, обусловленной ГУ (наличием скрытого повреждения почек), обеспечивающих дополнительные факторы поддержания уровня АД. Косвенно об этом можно судить по уменьшению суточной экскреции альбумина только у «респондеров» через 36 месяцев после РДН ПА.

Ограничение исследования

Наше исследование было ограничено небольшим количеством больных, наличием постоянной медикаментозной коррекции, как до РДН, так и после проведенного интервенционного лечения, и оценкой приверженности к лечению по данным опроса. Ограниченное количество больных не позволяет учесть все факторы, влияющие на уровень МК. Указанные факторы в совокупности с вытекающими из этого последствиями (изменение социального статуса, места проживания, материально-экономического благополучия, заболеваемость другими патологиями, появление новых факторов

риска и другое) могли повлиять на уровень АД в динамике и, следовательно, интерпретировались в ходе настоящего исследования как эффективность или неэффективность РДН. Изучение клинической эффективности РДН у больных РАГ в зависимости от уровня МК и факторов, влияющих на ее метаболизм, может стать предметом будущих исследований.

Заключение

РДН ПА оказывает сопоставимый антигипертензивный эффект по офисному АД в группах с наличием ГУ и с нормальным уровнем МК через 12 месяцев наблюдения. Анализ показателей СМАД выявил зависимость от уровня МК: при нормальных показателях МК отмечено снижение среднесуточного и средненочного АД (САД/ДАД) ($p < 0,001$), средненочного САД и ДАД ($p < 0,01$), а при ГУ отмечается уменьшение только среднесуточного САД ($p < 0,05$).

У больных РАГ после РДН выявлены связи средней силы прямой направленности исходного уровня МК и некоторых показателей СМАД.

Проведение регрессионного анализа у этих пациентов позволило установить наличие связи исходного уровня МК с изменением офисного САД через 36 месяцев после проведения РДН.

Анализ эффективности РДН ПА с выделением пациентов с хорошим ответом на процедуру («респондеров») показал наличие лиц с нормальным уровнем МК у 75 % «респондеров» через 24 месяца наблюдения и 83,3 % через 36 месяцев, что позволяет сделать заключение о более высокой эффективности РДН у пациентов без ГУ.

Благодарность / Acknowledgement

Авторы выражают благодарность доктору медицинских наук, профессору, руководителю отделения артериальной гипертензии Научно-исследовательского института кардиологии ФГБНУ Томский НИМЦ РАН В. Ф. Мордовину за поддержку совместного проекта. / The authors express their gratitude to Professor V. F. Mordovin, the Head of the Department of the arterial hypertension of the Scientific Research Institute of Cardiology of the Tomsk Scientific Research Center for supporting the joint project.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гагагонова Т. М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 [Boytssov SA, Balanova YA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from eccc. Cardiovasc Ther Prev. 2014;13(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14. In Russian].
2. Lewington S, Clarke R, Qizibash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. Lancet. 2002;360(9349):1903–1913.
3. 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: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
4. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
5. Siddiqui M, Dudenbostel T, Calhoun DA, Siddiqui M. Resistant and refractory hypertension: antihypertensive treatment resistance vs treatment failure. Can J Cardiol. 2016;32(5):603–606. doi:10.1016/j.cjca.2015.06.033
6. Чазова И. Е., Данилов Н. М., Литвин А. Ю. Рефрактерная артериальная гипертензия. М.: Атмосфера, 2014. 256 с. [Chazova IE, Danilov NM, Litvin AIu. Resistant arterial hypertension. Monograph. M.: Atmosfera, 2014; P. 256. In Russian].
7. Laurent S, Schlaich M, Esler M. New drugs, procedures, and devices for hypertension. Lancet. 2012;380(9841):591–600. doi:10.1016/S0140-6736(12)60825-3
8. Lobo M, de Belder M, Cleveland T, Collier D, Dasgupta I, Deanfield J et al. Joint UK societies' 2014 consensus statement on renal denervation for resistant hypertension. Heart. 2015;101(1):10–16. doi:10.1136/heartjnl-2014-307029
9. Звартау Н. Э., Конради А. О. Интервенционные подходы к лечению артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2015;21(5):450–458. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-5-450-458 [Zvartau NE, Konradi AO. Update on interventional approaches to treatment of hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(5):450–458. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-5-450-458. In Russian].
10. Рипп Т. М., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Рябова Т. Р., Злобина М. В., Крылов А. Л. и др. Симпатическая денервация почечных артерий для лечения резистентной гипертензии, ультразвуковой контроль безопасности метода. Артериальная гипертензия. 2013;19(2):2–8. [Ripp TM, Mordovin VF, Pekarskiy SE, Ryabova TR, Zlobina MV, Krilov AL et al. Sympathetic denervation of the renal arteries for the treatment of resistant hypertension — safety control by ultrasound diagnostics. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2013;19(2):2–8. In Russian].
11. Krum H, Schlaich M, Whitboumet R, Sobotka P, Sadowski J, Bartus K et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. Lancet. 2009;30(373):1275–1281. doi:10.1016/S0140-6736(09)60566-3

12. Данилов Н. М., Матчин Ю. Г., Чазова И. Е. Эндоваскулярная радиочастотная денервация почечных артерий — инновационный метод лечения рефрактерной артериальной гипертензии. Первый опыт в России. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012;18(1):51–54. [Danilov NM, Matchin YuG, Chazova IE. Endovascular radio-frequency denervation of renal arteries as an innovation method of treatment of refractory arterial hypertension. The first experience in Russia. *Angiology and Vascular Surgery*. 2012;18(1):51–54. In Russian].
13. Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, Narkiewicz K, Ewen S, Ruilope L et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. *Eur Heart J*. 2019;40(42):3474–3482. doi:10.1093/eurheartj/ehz118
14. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA et al. 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(10108):2160–2170. doi:10.1016/S0140-6736(17)32281-X
15. Mahfoud F, Böhm M, Edelman E. Catheter-based renal denervation in hypertension: heading for new shores. *J Hypertens*. 2018;36(1):41–42. doi:10.1097/HJH.0000000000001614
16. Звартау Н. Э., Зверев Д. А., Конради А. О. Ренальная денервация при резистентной артериальной гипертензии — быть или не быть? *Артериальная гипертензия*. 2014;20(2):155–156. doi:10.18705/1607-419x-2014-20-2-125-126 [Zvartau NE, Zverev DA, Konradi AO. Renal denervation in resistant hypertension — to be or not to be? *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2014;20(2):155–156. doi:10.18705/1607-419x-2014-20-2-125-126. In Russian].
17. Григин В. А., Данилов Н. М., Матчин Ю. Г., Щелкова Г. В., Чазова И. Е. Радиочастотная денервация почечных артерий: в ожидании ответов. *Системные гипертензии*. 2015;1:8–9. doi:10.26442/SG29083. [Grigin VA, Danilov NM, Matchin YuG, Shchelkova GV, Chazova IE. Radiofrequency denervation of the renal arteries: waiting for answers. *Sistemniye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2015;1:8–9. doi:10.26442/SG29083. In Russian].
18. Mahfoud F, Bakris G, Bhatt DL, Esler M, Ewen S, Fahy M et al. Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: data from SYMPPLICITY HTN-3 and the Global SYMPPLICITY Registry. *Eur Heart J*. 2017;38(2):93–100. doi:10.1093/eurheartj/ehx215
19. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1393–1401. doi:10.1056/NEJMoa1402670
20. Bakris GL, Townsend RR, Liu M, Cohen SA, D'Agostino R, Flack JM et al. Impact of renal denervation on 24-hour ambulatory blood pressure: results from SYMPPLICITY HTN-3. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(11):1071–1078. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.012
21. Epstein M, de Marchena E. Is the failure of SYMPPLICITY HTN-3 trial to meet its efficacy endpoint the “end of the road” for renal denervation? *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(2):140–149. doi:10.1016/j.jash.2014.12.002
22. Blankestijn P, Bots M. Device therapy for uncontrolled hypertension: new approaches to an old problem. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(12):725–726. doi:10.1038/nrneph.2017.150
23. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA et al. 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(10108):2160–2170. doi:10.1016/S0140-6736(17)32281-X
24. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Davies J et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10137):2335–2345. doi:10.1016/S0140-6736(18)31082
25. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S et al. 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(10137):2346–2355. doi:10.1016/S0140-6736(18)30951-6
26. Пекарский С. Е., Баев А. Е., Мордовин В. Ф., Рипп Т. М., Фалковская А. У. и др. Денервация дистальных почечных артерий: сравнительное исследование. *Ланцет*. 2017;390(10108):2160–2170. doi:10.1016/S0140-6736(17)32281-X
27. Пекарский С. Е., Баев А. В., Мордовин В. Ф., Попов С. В. Интервенционное лечение артериальной гипертензии. Эффективная оптимизация метода ренальной денервации. Томск: ООО Компания «Милон», 2017. 222 с. [Pekarskiy SE, Baev AE, Mordovin VF, Popov SV. The treatment of hypertension by renal denervation: an effective optimization of the therapy. Tomsk, Milon Company LLC, 2017, 222 p. In Russian].
28. Silverwatch J, Marti KE, Phan, Amin H, Roman YM, Pasupuleti V et al. Renal denervation for uncontrolled and resistant hypertension: systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *J Clin Med*. 2021;10(4):782. doi:10.3390/jcm10040782
29. Данилов Н. М., Агаева Р. А., Матчин Ю. Г., Григин В. А., Щелкова Г. В., Рипп Т. М. и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) по применению радиочастотной денервации почечных артерий у пациентов с артериальной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2020;17(4):7–18. doi:10.26442/2075082X.2020.4.200398 [Danilov NM, Agaeva RA, Matchin UG, Grigin VA, Shchelkova GV, Ripp TM et al. Russian Medical Society on Arterial Hypertension (RMSAH) Consensus of Experts on the use of radiofrequency denervation of the renal arteries in patients with arterial hypertension. *Sistemniye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2020;17(4):7–18. doi:10.26442/2075082X.2020.4.200398. In Russian].
30. Schmieder RE, Mahfoud F, Mancia G, Azizi M, Böhm M, Dimitriadis K, et al. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021. *J Hypertens*. 2021;39(9):1733–1741. doi:10.1097/HJH.0000000000002933
31. Пекарский С. Е., Баев А. Е., Мордовин В. Ф., Рипп Т. М., Фалковская А. У., Личикова В. Е. First-in-man experience of distal renal denervation in segmental branches of renal artery using multielectrode balloon device. *J Hypertens*. 2018;36(3):e167. doi:10.1097/01.hjh.0000539455.58879.3
32. Вельков В. В. Цистатин С и NGAL — маркеры преclinical ренальной дисфункции и субclinical острого повреждения почек. *Лабораторная служба*. 2015;4(2):38–43. doi:10.17116/labs20154238-43 [Vel'kov VV. Cystatin C and NGAL — the markers of preclinical renal dysfunction and subclinical acute kidney injury. *Laboratory Service*. 2015;4(2):38–43. doi:10.17116/labs20154238-43. In Russian].
33. Миронова С. А., Юдина Ю. С., Ионов М. В., Авдоница Н. Г., Емельянов И. В., Васильева Е. Ю. и др. Маркеры поражения почек у больных артериальной гипертензией: новые против старых. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(2):223–236. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-223-236 [Mironova SA, Yudina YuS, Ionov MV, Avdonina NG, Emelyanov IV, Vasil'eva EYu et al. Biomarkers of kidney injury in hypertension: conventional versus novel. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(2):223–236. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-223-236. In Russian].

34. Руда М. М., Карпов Ю. А. Гиперурикемия и сердечно-сосудистый риск: современный взгляд на проблему. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2020;1:3–14. doi:10.24411/2076-4189-2020-12201 [Ruda MM, Karпов Yu A. Hyperuricemia and cardiovascular risk: a modern view of the problem. *Atmosphere. Cardiology News*. 2020;1:3–14. doi:10.24411/2076-4189-2020-12201. In Russian.].
35. Stewart DJ, Langlois V, Noone D. Hyperuricemia and hypertension: links and risks. *Integrated blood pressure control. Integr Blood Press Control*. 2019;12:43–62. doi:10.2147/IBPC.S184685
36. Borghi C, Agabiti Rosei E, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens*. 2015;33(9):1729–1741. doi:10.1097/HJH.0000000000000701
37. Høiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, Julius S, Devereux RB, De Faire U et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int*. 2004;65(3):1041–1049. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00484.x
38. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Кисляк О. А., Недогода С. В., Подзолков В. И., Ощепкова Е. В. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии. 2019;16(4):8–21. doi:10.26442/2075082X.2019.4.190686. [Chazova IE, Zhernakova JuV, Kisliak OA, Nedogoda SV, Podzolkov VI, Oshchepkova EV et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2019;16(4):8–21. doi:10.26442/2075082X.2019.4.190686. In Russian].
39. Hamrahian SM, Falkner B. Hypertension in chronic kidney disease. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:307–325. doi:10.1007/5584_2016_84
40. Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В., Караулова Ю. Л. Мочевая кислота — маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений? *Русский медицинский журнал*. 2002;10:431–436 [Kobalava JD, Tolkacheva VV, Karaulova JL. Uric acid — a marker and/or a new risk factor for cardiovascular complications? *Russian Journal of Medicine*. 2002;10:431–436. In Russian].
41. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Santeusano F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *The PUIMA study*. *Hypertension*. 2000;36(6):1072–1078. doi:10.1161/01.hyp.36.6.1072
42. Щербак А. В., Козловская Л. В., Бобкова И. Н., Балкаров И. М., Лебедева М. В., Стахова Т. Ю. Гиперурикемия и проблема хронической болезни почек. *Терапевтический архив*. 2013;85(6):100–104. [Shcherbak AV, Kozlovskaya LV, Bobkova IN, Balkarov IM, Lebedeva MV, Stakhova TYu. Hyperuricemia and the problem of chronic kidney disease. *Terapevticheskii Arkhiv = Ter Arkh*. 2013;85(6):100–104. In Russian].
43. Мухин Н. А., Фомин В. В., Лебедева М. В. Гиперурикемия как компонент кардиоренального синдрома. *Терапевтический архив*. 2011;83(6):5–12. [Mukhin NA, Fomin VV, Lebedeva MV. Hyperuricemia as a component of cardiorenal syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv = Ter Arkh*. 2011;83(6):5–12. In Russian].
44. Стахова Т. Ю., Пулин А. А., Северова М. М. и др. Клиническое значение дисфункции эндотелия у больных эссенциальной артериальной гипертензией и уратным дисметаболизмом с поражением почек. *Терапевтический архив*. 2011;83(10):36–40. [Stakhova TYu, Pulin AA, Severova MM et al. Clinical implication of endothelial dysfunction in patients with essential arterial hypertension and urate dysbolism with renal damage. *Terapevticheskii Arkhiv = Ter Arkh*. 2011;83(10):36–40. In Russian].
45. Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Дупляков Д. В., Ефанов А. Ю., Жернакова Ю. В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(2):153–159. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159 [Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, Duplyakov DV, Efanov AYU, Zhernakova YuV et al. Hyperuricemia and its correlates in the russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2):153–159. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159. In Russian.].
46. Молчанова О. В., Бритов А. Н., Платонова Е. В. Значение повышенного уровня мочевой кислоты в развитии и профилактике хронических неинфекционных заболеваний. *Профилактическая медицина*. 2020;23(2):102–108. doi:10.17116/profmed202023021102 [Molchanova OV, Britov AN, Platonova EV. Importance of elevated uric acid levels in the development and prevention of chronic non-communicable diseases. *Profilakticheskaya Meditsina = Preventive Medicine*. 2020;23(2):102–108. doi:10.17116/profmed202023021102. In Russian.].
47. Kanbay M, Segal M, Afsar B, Kang DH, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ et al. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart*. 2013;99(11):759–766. doi:10.1136/heartjnl-2012-302535
48. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003;41(6):1183–1190. doi:10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5
49. Kenney MJ, Ganta CK. Autonomic nervous system and immune system interaction. *Compr Physiol*. 2014;4(3):1177–1200. doi:10.1002/cphy.c130051
50. Chobanyan-Jürgens K, Jordan J. Autonomic nervous system activity and inflammation: good ideas, good treatments, or both? *Am J Physiol*. 2015;309(12):H1999–H2001. doi:10.1152/ajpheart.00826.2015
51. Щелкова Г. В., Заирова А. Р., Данилов Н. М., Рогоза А. Н., Чазова И. Е. Локальная артериальная жесткость и вазомоторная функция эндотелия у больных с рефрактерной артериальной гипертензией и влияние на них радиочастотной денервации почечных артерий. *Кардиологический вестник*. 2017;13(2):10–17. [Shchelkova GV, Zairova AR, Danilov NM, Rogozha AN, Chazova IE. The local arterial stiffness and vasomotor endothelial function in patients with resistant hypertension and effect of renal denervation on them. *Kardiologicheskij Vestnik = Cardiology Bulletin*. 2017;2:10–17. In Russian].
52. Zaldivia MTK, Rivera J, Hering D, Marusic P, Sata Y, Lim B et al. Renal denervation reduces monocyte activation and monocyte-platelet aggregate formation: an anti-inflammatory effect relevant for cardiovascular risk. *Hypertension*. 2017;69(2):323–331. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08373

Информация об авторах

Гапон Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, научный руководитель отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности ТКНЦ Томского НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-3620-0659, e-mail: gapon@infarkta.net;

Микова Екатерина Викторовна — научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности ТКНЦ Томского НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-3235-0350, e-mail: MikovaEV@infarkta.net;

Савельева Нина Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности ТКНЦ Томского НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-7146-8327, e-mail: nkard@rambler.ru;

