

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.1.12-008.331.1

## Возможные механизмы отдаленных кардиальных эффектов ренальной денервации

**И. В. Зюбанова, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский,  
Т. М. Рипп, А. Ю. Фальковская, В. А. Личикаки,  
Е. С. Ситкова, А. Е. Баев, А. М. Гусакова, Т. Р. Рябова**  
Научно-исследовательский институт кардиологии  
Федерального государственного бюджетного научного  
учреждения «Томский национальный исследовательский  
медицинский центр Российской академии наук»,  
Томск, Россия

### Контактная информация:

Зюбанова Ирина Владимировна,  
НИИ кардиологии Томского НИМЦ,  
ул. Киевская, д. 111 а, Томск,  
Россия, 634012.  
Тел.: 8(3822)55–81–22.  
E-mail: Zyubanovaiv@mail.ru

*Статья поступила в редакцию  
31.07.18 и принята к печати 08.08.19.*

### Резюме

**Актуальность.** Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет ключевую роль в повреждении органов-мишеней при артериальной гипертензии (АГ), инициируя развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), а также фиброза и ремоделирования сердца и сосудистой стенки. Кроме того, одним из механизмов прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний является индуцированное ангиотензином II воспаление. **Цель исследования** — изучить изменения концентраций активного ренина, альдостерона и высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) в течение двух лет после симпатической денервации почек, сопоставить динамику данных показателей с выраженностью антигипертензивного эффекта вмешательства и регрессом ГЛЖ. **Материалы и методы.** В исследование включено 77 пациентов с резистентной к медикаментозному лечению АГ при отсутствии противопоказаний к выполнению ренальной денервации. Всем пациентам выполнена радиочастотная абляция почечных артерий. Определение концентраций активного ренина, альдостерона и высокочувствительного СРБ, суточное мониторирование артериального давления (АД) и эхокардиография проводились до вмешательства, через 6 месяцев, один и два года после него. **Результаты.** Наблюдалось постепенное снижение концентраций СРБ, значимое уже через 6 месяцев, альдостерона, достигшее статистической значимости к двум годам после оперативного лечения, и активного ренина, наиболее выраженное через 1 год. На всех этапах исследования уровень активного ренина плазмы коррелировал с массой миокарда левого желудочка. При этом существенных различий между группами респондеров и нереспондеров не обнаружено. **Заключение.** Радиочастотная абляция почечных артерий приводит к уменьшению активности РААС, что проявляется снижением как активного ренина и альдостерона, так и СРБ, вероятно, за счет уменьшения провоспалительных эффектов ангиотензина II. Учитывая длительное сохранение данных эффектов, корреляции со степенью ГЛЖ и отсутствие связи со степенью снижения АД, можно говорить о прямом кардиопротективном действии ренальной денервации.

**Ключевые слова:** резистентная артериальная гипертензия, ренальная денервация, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, кардиопротекция

*Для цитирования:* Зюбанова И. В., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Фальковская А. Ю., Личикаки В. А., Ситкова Е. С., Баев А. Е., Гусакова А. М., Рябова Т. Р. Возможные механизмы отдаленных кардиальных эффектов ренальной денервации. Артериальная гипертензия. 2019;25(4):423–432. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-4-423-432

## Possible mechanisms of renal denervation long-term cardiac effects

I. V. Zyubanova, V. F. Mordovin, S. E. Pekarskiy, T. M. Ripp, A. Yu. Falkovskaya, V. A. Lichikaki, E. S. Sitkova, A. E. Baev, A. M. Gusakova, T. R. Ryabova  
Cardiology Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

**Corresponding author:**  
Irina V. Zyubanova,  
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 111 Kievskaya street, Tomsk, 634012 Russia.  
Phone: 8(3822)55-81-22.  
E-mail: Zyubanovaiv@mail.ru

Received 31 July 2018;  
accepted 8 August 2019.

### Abstract

**Background.** The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays a key role in target organ damage in arterial hypertension (HTN), initiating the development of left ventricular hypertrophy (LVH), as well as the heart and vascular wall fibrosis and remodeling. In addition, one of the mechanisms of the cardiovascular disease progression is the angiotensin II-induced inflammation. **Objective.** To study the changes in renin, aldosterone and high-sensitive C-reactive protein (CRP) levels two years after sympathetic renal denervation (RDN), to compare these changes with antihypertensive efficacy of the intervention and LVH regression. **Design and methods.** We included 77 patients with drug-resistant hypertension in the absence of contraindications to renal denervation. All patients underwent renal radiofrequency ablation. The active renin, aldosterone and a high-sensitive CRP concentrations assessment, 24-hour blood pressure (BP) measurement and echocardiography were performed before, at 6 months, one and two years after the intervention. **Results.** There was a gradual decrease in CRP levels (the difference was significant after 6 months), aldosterone (significant two years after surgical treatment), and active renin (the difference was the most pronounced after one year). At all follow-up assessments, plasma renin activity correlated with left ventricular mass. At the same time, there were no significant differences between responders and non-responders. **Conclusions.** RDN leads to a RAAS activity attenuation, manifested by the decrease in both renin and aldosterone and CRP, probably due to angiotensin II proinflammatory effects reduction. Given these effects are long-term, correlate with LVH degree and unrelated to the BP lowering, a direct cardioprotective effect of renal denervation should be considered.

**Key words:** resistant hypertension, renal denervation, renin-angiotensin-aldosterone system, cardioprotection

*For citation: Zyubanova IV, Mordovin VF, Pekarskiy SE, Ripp TM, Falkovskaya AY, Lichikaki VA, Sitkova ES, Baev AE, Gusakova AM, Ryabova TR. Possible mechanisms of renal denervation long-term cardiac effects. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(4):423-432. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-4-423-432*

### Введение

Артериальная гипертензия (АГ) вносит наибольший вклад в заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых причин во всем мире [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, Российская Федерация занимает первое место по уровню смертности от сердечно-сосудистых

заболеваний (ССЗ) среди европейских стран [2], заболеваемость АГ в нашей стране достигает 40% [3].

Значимость ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), играющей ключевую роль в регуляции артериального давления (АД), ренальной гемодинамики, водного и электролитного го-

меостаза, в патогенезе АГ не вызывает вопросов. Известно также, что РААС вносит существенный вклад в развитие воспаления и ремоделирования сосудистой стенки, а следовательно, приводит к дисфункции эндотелия и прогрессированию ССЗ.

Радиочастотная абляция (РЧА) почечных артерий уже давно не является новым способом лечения АГ, показав антигипертензивный эффект в ряде исследований [4]. Однако, чтобы отвечать современным требованиям, метод обязан не только приводить к снижению АД, но и быть эффективным в отношении профилактики поражения органов-мишеней. Здесь ренальная денервация также показала себя конкурентоспособной методикой, продемонстрировав кардио-, нефро- и даже нейропротективные эффекты [5–7].

Поскольку патогенез АГ ассоциирован с гипертрофией и ремоделированием сердца и сосудов под действием повышенной активности РААС на фоне хронического воспаления [8], течение данных процессов под влиянием симпатической денервации почек является предметом активного изучения. Тем не менее данные литературы по этому вопросу остаются противоречивыми, а длительность сохранения тех или иных эффектов — неизученной.

**Цель исследования** — изучить изменения концентраций активного ренина, альдостерона и высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) в течение двух лет после симпатической денервации почек, сопоставить динамику данных показателей с выраженностью антигипертензивного эффекта вмешательства и регрессом гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).

### Материалы и методы

Исследование было выполнено на базе отделения артериальных гипертоний научно-исследовательского института кардиологии Сибирского отделения Российской академии наук (ныне НИИ кардиологии Томского НИМЦ) за счет средств финансирования поисковых научных исследований «Разработка и внедрение новых методов диагностики и лечения пациентов с артериальной гипертонией и высоким риском осложнений», одобрено локальным Этическим комитетом.

В исследование включено 77 пациентов, 46 женщин и 31 мужчина, средний возраст — 57 (51; 62) лет. Средний стаж АГ составил 20 (12; 32) лет. Ишемическая болезнь сердца диагностирована у 32 (41,6%) пациентов, в том числе двое перенесли инфаркт миокарда (ИМ). Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе отмечено у 9 (11,7%) больных, еще у одного — транзиторная

ишемическая атака. Исходное среднесуточное систолическое АД (САД) составило  $160 \pm 18,5$  мм рт. ст., среднесуточное диастолическое АД (ДАД) —  $90 \pm 16,5$  мм рт. ст.

Критерии включения в исследование:

1. Мужчины и женщины в возрасте до 80 лет с эссенциальной АГ.
2. Уровень АД 140/90 мм рт. ст. и выше на фоне приема трех и более антигипертензивных препаратов, один из которых диуретик.

Критерии исключения:

1. Симптоматический характер АГ.
2. Диаметр почечной артерии менее 3 мм.
3. Хроническая болезнь почек 4–5-й стадии (скорость клубочковой фильтрации (MDRD)  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).
4. Распространенные заболевания/поражения почечных артерий с вовлечением большей части общего ствола.
5. Анафилактические реакции на рентгеноконтрастные препараты в анамнезе.
6. Высокий риск осложнений вмешательства вследствие тяжелых сопутствующих заболеваний или состояний.

Каждый пациент получал индивидуально подобранную схему антигипертензивных препаратов в количестве трех и более в максимально переносимых дозах, в 100% случаев включавшую диуретик. Среднее количество постоянно принимаемых антигипертензивных средств на момент включения в исследование составило  $4 \pm 1$ . Количество препаратов, их дозы, а также качественный состав антигипертензивной терапии в динамике двухлетнего наблюдения значимо не менялись (табл. 1).

Через 6 месяцев после ренальной денервации обследовано 77 больных. Через 1 год обследование прошел 71 пациент. Из 6 необследованных один больной умер от ОНМК по геморрагическому типу, еще один — от причин, не связанных с ССЗ, остальные четверо отказались от обследования / не вышли на связь.

Через два года обследовано 53 больных, а еще 18 выбыли из исследования: 15 по причине отказа/отсутствия контакта, один умер вследствие ИМ, двое — от причин, не связанных с основным заболеванием.

Если среднесуточное САД в динамике снижалось на 10 мм рт. ст. и более по сравнению с исходным, пациента относили к группе респондеров, в противном случае — к группе нереспондеров.

Суточное мониторирование АД выполнялось системой полностью автоматического измерения АД АВРМ-04 (Meditech, Венгрия), основанной на осциллометрическом методе. Всем пациентам

СТРУКТУРА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ  
В ДИНАМИКЕ НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Класс антигипертензивного препарата	Исходно		6 месяцев		1 год		2 года	
	Абсолютное количество	% отношение	Абсолютное количество	% отношение	Абсолютное количество	% отношение	Абсолютное количество	% отношение
Диуретик	77	100	77	100 p = 1,0	71	100 p = 1,0	53	100 p = 1,0
ИАПФ/АРА	75	97,4	75	97,4 p = 1,0	69	97,2 p = 0,93	52	98,1 p = 0,79
АКК	59	76,6	54	70,1 p = 0,36	52	73,2 p = 0,63	42	79,2 p = 0,72
β-блокатор	60	77,9	61	79,2 p = 0,84	55	77,5 p = 0,95	42	79,2 p = 0,86
α-блокатор	8	10,4	8	10,4 p = 1,0	10	14,1 p = 0,49	6	11,3 p = 0,87
Препарат центрального действия	17	22,1	14	18,2 p = 0,55	11	15,5 p = 0,31	9	16,9 p = 0,48
Антагонист альдостерона	24	31,2	26	33,7 p = 0,73	26	36,6 p = 0,48	20	37,7 p = 0,44

**Примечание:** ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II; АКК — антагонисты кальциевых каналов; β-блокатор — бета-адреноблокатор; α-блокатор — альфа-адреноблокатор; p — сравнительный анализ показателя по сравнению с его исходным значением.

проводилось стандартное эхокардиографическое исследование (двухмерная, доплер- и тканевая доплер-ЭХОКГ) на ультразвуковой системе экспертного класса iE33 (Philips, USA). Исследование выполнялось в соответствии со стандартным протоколом с использованием парастернального и апикального доступов. Количественную ЭХОКГ оценку структуры и функции камер сердца проводили согласно рекомендациям Американского и Европейского общества специалистов по эхокардиографии (EAE/ASE, 2015) [9].

После клинического обследования выполнялась РЧА почечных артерий в условиях рентгеноперационной Научно-исследовательского института кардиологии Сибирского отделения Российской академии наук (Томск). Трансфеморальным доступом осуществлялось введение катетера до просвета почечных артерий с проведением их ангиографии. Далее под рентгеновским контролем эндокардиальным катетером либо системой Symplicity выполнялась серия точечных абляций со средним количеством радиочастотных воздействий суммарно с двух сторон  $13 \pm 2$ . По окончании процедуры проводилась контрольная ангиография почечных артерий для исключения ранних послеоперационных осложне-

ний. На место пункции бедренной артерии накладывалась давящая повязка.

Для определения концентраций биохимических показателей использовался метод иммуноферментного анализа согласно инструкциям производителей. Образцы крови забирались до процедуры ренальной денервации, через 6 месяцев, 1 и 2 года после нее. После взятия крови из вены ее центрифугировали, плазму замораживали и хранили при  $-70^\circ\text{C}$  до проведения окончательного анализа. Уровень ренина определяли наборами для определения активного ренина в сыворотке и плазме IBL International (Германия); нормальными считались значения, не превышающие 31,2 пг/мл, уровень альдостерона — наборами DBC (Канада); нормальный диапазон значений 25–315 пг/мл. Уровень высокочувствительного СРБ определялся наборами Biomerica (Германия), нормальные показатели — 0,068–8,2 мг/л. Перед забором крови для дальнейшего исследования у пациентов исключались островоспалительные процессы путем оценки уровня лейкоцитов крови, скорости оседания эритроцитов и СРБ в островоспалительном диапазоне. Соответственно, исключался прием препаратов, влияющих на интенсивность воспалительной реакции.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10,0. Гипотеза о гауссовом распределении проверялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. В случае нормального распределения выборки данные представлялись в виде среднего значения со среднеквадратичным отклонением ( $M \pm SD$ ), а сравнение данных в таких выборках — с помощью t-критерия Стьюдента. При отсутствии согласия с нормальным законом распределения данные представлялись в виде медианы и межквартильного размаха ( $Me$  (LQ; UQ)), для определения значимости межгрупповых различий использовался тест Манна–Уитни, для оценки динамики показателей — тест Уилкоксона. Оценка связей осуществлялась с использованием параметрического корреляционного коэффициента Пирсона, а в случае с неправильным распределением — рангового коэффициента Спирмена. Статистическая значимость различий в частоте появления качественных признаков оценивалась с помощью критерия  $\chi^2$ . Во всех процедурах статистического анализа различия величин оценивались как значимые при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Количество постоянно принимаемых антигипертензивных препаратов в течение двух лет не менялось и составляло  $4 \pm 1$  ( $p < 0,05$ ). Структура антигипертензивной терапии пациентов также значимо не изменялась (табл. 1). Единичные случаи замены препарата внутри одного класса в эквивалентной дозировке либо замена класса препарата на сопоставимый по антигипертензивному эффекту проводились преимущественно по причине развития

нежелательных эффектов строго под наблюдением лечащего врача.

Для оценки значимости изменений исследуемых показателей через 6 месяцев, 1 и 2 года учитывалась индивидуальная их динамика, согласно используемым методам статистического анализа.

Так, уровни среднесуточных САД и ДАД снижались значимо по сравнению с исходными показателями, степень снижения достигла максимума через два года (табл. 2). Динамика среднесуточных показателей САД и ДАД через 6 месяцев составила  $-13/-8$  мм рт. ст., через год ( $n = 71$ )  $-14/-7$  мм рт. ст., через 2 года ( $n = 53$ )  $-15,5/-9$  мм рт. ст. по сравнению с исходом соответственно ( $p < 0,01$ ).

ГЛЖ диагностирована исходно у 87% ( $n = 67$ ) пациентов. Средние показатели массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) постепенно снижались, статистически значимо через 6 и 12 месяцев, и составили исходно  $269,8 \pm 78,8$  г, через 6 месяцев —  $254,1 \pm 68,5$  г, через 1 год —  $252,3 \pm 59,9$  г. Через 2 года тенденция к снижению сохранилась, не достигнув, однако, статистической значимости; средняя ММЛЖ составила  $250,9 \pm 68,6$  г. Средние значения индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) у пациентов в динамике значимо снижались через 1 год после вмешательства (табл. 2).

Динамика концентраций активного ренина, альдостерона и высокочувствительного СРБ представлена в таблице 3, а также на рисунках 1, 2, 3.

Концентрация активного ренина, не изменяясь через 6 месяцев, существенно снижалась к году наблюдения ( $p < 0,01$ ). Через 2 года средние уровни данного гормона оставались более низкими, нежели в исходе, утратив статистическую значимость ( $p = 0,19$ ). Динамика альдостерона, как и СРБ, в те-

Таблица 2

#### ДИНАМИКА СРЕДНЕСУТОЧНЫХ УРОВНЕЙ СИСТОЛИЧЕСКОГО И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, МАССЫ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, ИНДЕКСА МАССЫ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, $M \pm SD$

Показатель	Исходно	6 месяцев	1 год	2 года
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	$160 \pm 18,5$	$147 \pm 18$ $p < 0,01$	$146 \pm 15$ $p < 0,01$	$144,5 \pm 19$ $p < 0,01$
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	$90 \pm 16,5$	$82 \pm 15$ $p < 0,01$	$83 \pm 12$ $p < 0,01$	$81 \pm 14$ $p < 0,01$
ММЛЖ, г	$269,8 \pm 78,8$	$254,1 \pm 68,5$ $p = 0,02$	$252,3 \pm 59,9$ $p < 0,01$	$250,9 \pm 68,6$ $p = 0,19$
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	$134,7 \pm 36,3$	$127,0 \pm 33,8$ $p = 0,10$	$126,6 \pm 29,9$ $p = 0,02$	$128,8 \pm 35,6$ $p = 0,21$

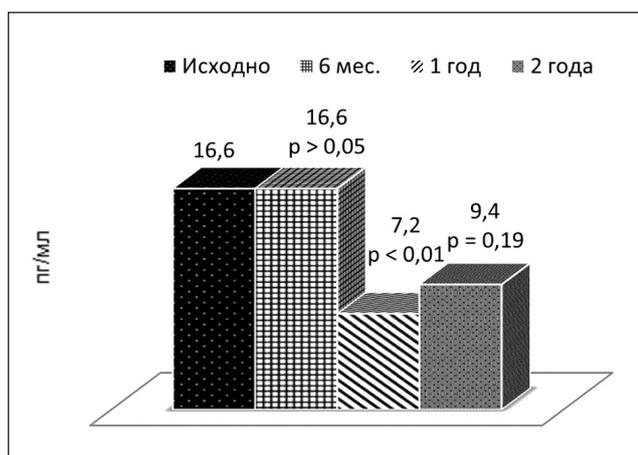
**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка;  $p$  — уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем.

**ДИНАМИКА УРОВНЕЙ РЕНИНА, АЛЬДОСТЕРОНА И ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА ПОД ВЛИЯНИЕМ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ, M ± SD; ME (LQ; UQ)**

Показатель	Исходно	6 месяцев	1 год	2 года
Ренин, пг/мл	16,6 (12,2; 21,0)	16,6 (11,2; 24,0) p = 0,89	7,2 (2,7; 17,5) p < 0,01	9,4 (1,0; 31,5) p = 0,19
Альдостерон, пг/мл	216,2 (167,0; 244,9)	215,1 (176,8; 265,2) p = 0,39	198,4 (143,6; 243) p = 0,05	181,7 (147,9; 255,6) p = 0,02
hs-CRP, мг/л	4,52 ± 3,31	3,03 ± 2,79 p = 0,01	2,74 ± 2,54 p = 0,01	2,44 ± 1,91 p < 0,01

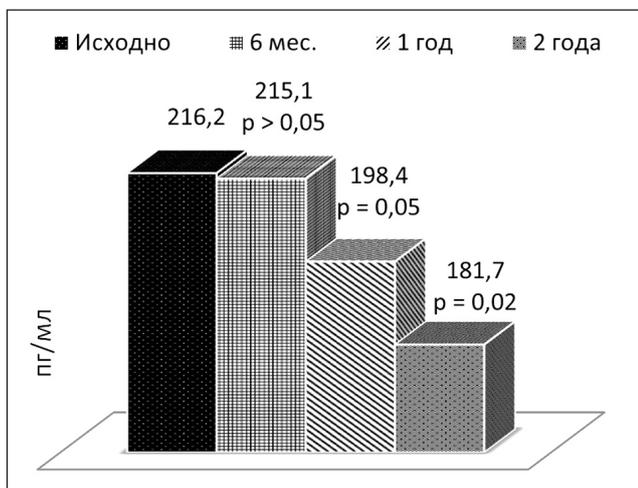
**Примечание:** hs-CRP — высокочувствительный С-реактивный белок; p — уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем.

**Рисунок 1. Динамика уровня активного ренина у пациентов после ренальной денервации**



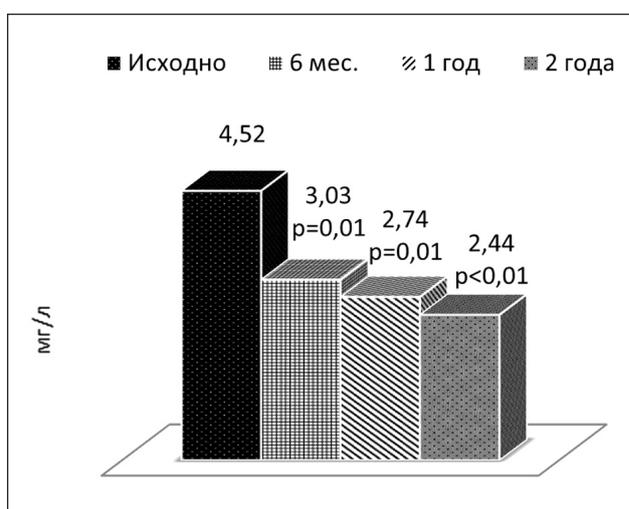
**Примечание:** p — уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем.

**Рисунок 2. Динамика уровня альдостерона у пациентов после ренальной денервации**



**Примечание:** p — уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем.

**Рисунок 3. Динамика уровня высокочувствительного С-реактивного белка у пациентов после ренальной денервации**



**Примечание:** p — уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем.

чение двух лет после ренальной денервации оставалась однонаправленной в сторону уменьшения. При этом степень снижения альдостерона в сравнении с исходом достигла значимости лишь к двум годам наблюдения, тогда как СРБ уже через 6 месяцев был существенно ниже исходного.

Зависимости уровня изучаемых показателей от уровня АД и степени его снижения в течение двух лет обнаружено не было (p > 0,05). При этом выявлена умеренная связь между концентрацией активного ренина плазмы и ММЛЖ, а также умеренная и сильная связь с ИММЛЖ у пациентов в динамике наблюдения после операции. Так, при сопоставлении уровней ренина и ММЛЖ через 6 месяцев, 1 и 2 года коэффициенты корреляции составили r = 0,46, r = 0,47 и r = 0,38, p < 0,05 соответственно. Связи уровней ренина плазмы с ИММЛЖ в динамике оказались следующими: исходно r = 0,58, через

6 месяцев —  $r = 0,70$ , через 1 год —  $r = 0,71$ , через 2 года —  $r = 0,45$ ,  $p < 0,05$ .

Далее нами было проведено сравнение изучаемых показателей в группах респондеров и нереспондеров под действием оперативного лечения (табл. 4). К группе респондеров относили пациентов, уровень САД которых после вмешательства снизился на 10 мм рт. ст. и более. Через 6 месяцев в группе респондеров оказалось 49 пациентов (64%), через 1 год — 45 из 71 обследованного (63%), через 2 года — 35 из 53 пациентов (66%). Друг от друга группы отличались по уровню исходного САД, которое составило  $164 \pm 20$  мм рт. ст. у респондеров и  $152 \pm 11$  мм рт. ст. у нереспондеров ( $p < 0,01$ ).

Показатели ММЛЖ и ИММЛЖ в группах представлены в таблице 4. Как и в общей группе пациентов, по сравнению с исходными уровнями имелись тенденции к уменьшению степени ГЛЖ. При этом статистическая значимость изменений наблюдалась лишь в группе респондеров на сроке наблюдения 1 год. Межгрупповых различий не было ( $p > 0,05$ ).

Динамические изменения концентраций изучаемых биохимических маркеров в группах представлены в таблице 5. Сходная динамика уровней ренина, альдостерона, СРБ наблюдалась в обеих группах, значимость изменений наблюдалась преимущественно в группе респондеров.

Таблица 4

**ДИНАМИКА УРОВНЕЙ МАССЫ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА  
И ИНДЕКСА МАССЫ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ  
ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ В ГРУППАХ РЕСПОНДЕРОВ И НЕРЕСПОНДЕРОВ, М ± SD**

Показатель	Срок	Респондеры	Нереспондеры	p*
ММЛЖ, г	Исходно	264,4 ± 73,5	279,2 ± 87,9	0,43
	6 месяцев	250,4 ± 73,7, p = 0,10	260,4 ± 59,1, p = 0,13	0,54
	1 год	245,9 ± 56,1, p = 0,03	262,9 ± 65,6, p = 0,07	0,28
	2 года	242,6 ± 71,0, p = 0,58	261,4 ± 65,4, p = 0,24	0,33
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	Исходно	132,6 ± 351	138,4 ± 38,7	0,50
	6 месяцев	125,7 ± 37,6, p = 0,10	129,2 ± 26,5, p = 0,12	0,66
	1 год	123,7 ± 29,0, p = 0,02	131,4 ± 31,4, p = 0,13	0,34
	2 года	121,4 ± 39,4, p = 0,21	137,1 ± 29,8, p = 0,30	0,19

**Примечание:** ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; p — уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем; p\* — уровень статистической значимости для сравнения групп респондеров и нереспондеров.

Таблица 5

**ДИНАМИКА УРОВНЕЙ РЕНИНА, АЛЬДОСТЕРОНА  
И ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА ПОД ВЛИЯНИЕМ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ  
ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ В ГРУППАХ РЕСПОНДЕРОВ И НЕРЕСПОНДЕРОВ, М ± SD; МЕ (LQ; UQ)**

Показатель	Срок	Респондеры	Нереспондеры	p*
Ренин, пг/мл	Исходно	15,8 (10,2; 19,8)	18,2 (12,2; 29,0)	0,54
	6 месяцев	14,4 (11,0; 23,6), p = 0,38	17,9 (12,6; 24,0), p = 0,59	0,71
	1 год	7,7 (1,5; 20,0), p = 0,01	5,9 (3,1; 17,5), p = 0,01	0,96
	2 года	8,9 (0,8; 39,5), p = 0,21	11,9 (2,7; 31,5), p = 0,59	0,70
Альдостерон, пг/мл	Исходно	208,6 (167,0; 245,9)	221,0 (167,0; 244,9)	0,83
	6 месяцев	209,6 (179,7; 304,5), p = 0,19	217,0 (175,1; 250,2), p = 1,0	0,61
	1 год	191,0 (143,6; 248,1), p = 0,04	202,9 (136,4; 243,0), p = 0,81	0,86
	2 года	172,6 (125,2; 252,6), p = 0,02	191,0 (147,9; 253,0), p = 0,48	0,77
hs-CRP, мг/л	Исходно	4,71 ± 3,23	4,30 ± 3,49	0,70
	6 месяцев	2,85 ± 2,84, p = 0,04	3,22 ± 2,80, p = 0,30	0,68
	1 год	2,87 ± 2,60, p = 0,04	2,58 ± 2,53, p = 0,10	0,72
	2 года	2,07 ± 1,59, p < 0,01	2,81 ± 2,17, p = 0,13	0,25

**Примечание:** hs-CRP — высокочувствительный С-реактивный белок; p — уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем; p\* — уровень статистической значимости для сравнения групп респондеров и нереспондеров.

### Обсуждение

В последние несколько лет становится все более очевидным, что патогенез АГ, включая поражение органов-мишеней, тесно сопряжен с воспалением. Еще в 1970-х годах в публикации появились сообщения о роли воспалительного компонента в развитии АГ, в том числе с вовлечением ангиотензина II [10]. Отмечался как антигипертензивный эффект, так и менее выраженное повреждение органов-мишеней на фоне иммуносупрессивной терапии [11, 12]. Повышение воспалительной активности при АГ сопровождается накоплением иммунных клеток в интерстиции пораженных тканей, где происходит высвобождение цитокинов и развивается окислительный стресс [13]. Поврежденный эндотелий становится более проницаемым и способствует миграции воспалительных клеток в стенку сосуда, приводящей к пролиферации гладких миоцитов [14].

Как известно, развитие ГЛЖ при АГ — это многофакторный процесс, который не является следствием лишь повышенной нагрузки давлением. Среди нейрогуморальных факторов, ассоциированных с развитием ГЛЖ, следует отметить повышение активности симпатoadреналовой системы и РААС [15]. Патогенез негативных эффектов РААС также связывают с развитием воспалительного процесса. Избыточная активация компонентов этой системы при АГ приводит к выделению большого количества провоспалительных цитокинов. Это ведет к повреждению органов-мишеней (сердце, кровеносные сосуды, почки), развитию атеросклероза [16] и, в целом, значительному повышению риска сердечно-сосудистых осложнений.

Роль симпатической гиперактивации в развитии АГ на сегодняшний день доказана. При почечной гиперсимпатикотонии происходит нарушение функции длительной регуляции АД: повышение канальцевой реабсорбции натрия, задержка воды, повышение выделения ренина, а также уменьшение почечного кровотока за счет спазма артериол и снижения скорости клубочковой фильтрации. Медиатор симпатической нервной системы норэпинефрин усиливает активность натрий-калиевой-АТФазы в эпителиальных клетках проксимальных почечных канальцев, способствуя задержке натрия [17]. Взаимосвязь симпатической нервной системы с функционированием РААС при АГ осуществляется, в том числе, посредством ангиотензина II, который ослабляет барорефлекторный контроль [18] и усиливает периферический ответ на симпатическую стимуляцию в результате увеличения пресинаптического выделения норадреналина [19].

Данные литературы по вопросу функционирования РААС в условиях модуляции посредством ренальной денервации остаются противоречивыми. Опубликованы результаты исследований, демонстрирующие снижение уровней ангиотензина I и II после вмешательства у свиней [20]. По данным ряда клинических испытаний, уменьшались уровни ангиотензина I, ангиотензина II, ренина и альдостерона [21], тогда как другие авторы изменения концентраций ренина не наблюдали [22–24]. M. N. Hong с коллегами (2016) после ренальной денервации у крыс наблюдали уменьшение выработки альдостерона и угнетение процессов сосудистого воспаления и фиброза гистологически [25].

Касательно динамики воспалительных маркеров после эндоваскулярного лечения АГ имеются также противоречивые данные. O. Dögt и соавторы (2015) на 60 пациентах подтвердили значимое снижение концентраций провоспалительного цитокина — интерлейкина-6 и высокочувствительного СРБ через 6 месяцев после ренальной денервации [26], тогда как D. Lang с коллегами (2016) не наблюдали изменений данного показателя через 12 месяцев после вмешательства [27].

Согласно результатам настоящего исследования, можно предположить, что за счет снижения симпатической стимуляции на периферии ренальная денервация приводит к уменьшению активности РААС. Это влечет за собой как снижение уровней ренина и альдостерона — ее непосредственных компонентов, так и снижение концентрации высокочувствительного СРБ-индикатора воспалительной активности, вероятно, за счет уменьшения провоспалительных эффектов ангиотензина II. При этом, по данным литературы, в процессах формирования ГЛЖ играет роль преимущественно тканевая, а не циркулирующая РААС [28]. В связи с этим впервые обнаруженная нами корреляция ММЛЖ и ИММЛЖ с уровнем активного ренина сыворотки в динамике требует дальнейшего изучения.

Существенное значение приобретает также сохранение наблюдаемых эффектов на протяжении длительного периода, так как процесс повреждения органов-мишеней, как правило, значительно пролонгирован во времени. Сходная динамика изучаемых показателей в группах респондеров и нереспондеров позволяет говорить об отсутствии связи с гипотензивным эффектом вмешательства. Подтвержденная статистически значимость изменений преимущественно в группе респондеров может наблюдаться по причине большей ее численности.

**Заключение**

Ренальная денервация способствует снижению воспалительной активности и активности компонентов РААС по крайней мере в течение двух лет после вмешательства. Это сопровождается регрессом ГЛЖ, коррелирующим с уровнями ренина и не зависящим от снижения АД, в связи с чем может рассматриваться как независимый кардиопротективный эффект инвазивного лечения.

**Конфликт интересов / Conflict of interest**

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

**Список литературы / References**

1. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(1):5–10. [Oganov RG, Maslennikova GY. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(1):5–10. In Russian].
2. Organization WH. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. 2009. 62 p. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/44203>
3. Шальнова С. А. Эпидемиология артериальной гипертензии в России: портрет больного. Артериальная гипертензия. 2008;2(2). [Shalnova SA. Epidemiology of arterial hypertension in Russia: portrait of a sick person. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2008;2(2). In Russian]. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/6262>.
4. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Symplicity HTN-2 Investigators Lancet*. 2010;376(9756):1903–1909. doi:10.1016/S0140-6736(10)62039-9
5. Личикаки В. А., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Фальковская А. Ю., Баев А. Е. и др. Гипотензивная эффективность ренальной денервации и ее влияние на изменение степени выраженности гипертрофии левого желудочка. Сибирский медицинский журнал. 2016;2:15–18. [Lichikaki VA, Mordovin VF, Pekarskiy SE, Ripp TM, Falkovskaya AYU, Bayev AE et al. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2016;2:15–18. In Russian]. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2016-31-2-15-18>
6. Wiecek A. Catheter-based renal denervation and renal function: no evidence of harm but is there a hope of nephroprotection? *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(9):1437–1439. doi:10.1093/ndt/gfx227
7. Афанасьева Н. Л., Пекарский С. Е., Мордовин В. Ф., Семке Г. В., Рипп Т. М., Личикаки В. А. и др. Влияние транскатетерной денервации почечных артерий на уровень артериального давления и структурные изменения головного мозга у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2013;19(3):73–79. [Afanasieva NL, Pekarskiy SE, Mordovin VF, Semke GV, Ripp TM, Lichikaki VA et al. The effects of transcatheter renal denervation on blood pressure and brain structural changes in resistant hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2013;19(3):73–79. In Russian]. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2013-19-3-256-262>
8. Virdis A, Dell'Agnello U, Taddei S. Impact of inflammation on vascular disease in hypertension. *Maturitas*. 2014;78(3):179–183. doi:10.1016/j.maturitas.2014.04.012
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi R, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233–270. <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
10. Olsen F. Inflammatory cellular reaction in hypertensive vascular disease in man. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1972;80(2):253–256.
11. Dzielak DJ. Immune mechanisms in experimental and essential hypertension. *Am J Physiol*. 1991;260(3 Pt 2):R459–R467.
12. Muller DN, Shagdarsuren E, Park JK, Dechend R, Mervaala E, Hampich F et al. Immunosuppressive Treatment Protects Against Angiotensin II-Induced Renal Damage. *Am J Pathol*. 2002;161(5):1679–1693. doi:10.1016/S0002-9440(10)64445-8
13. McMaster MD, Kirabo A, Madhur MS, Harrison DG. Inflammation, immunity and hypertensive end-organ damage. *Circ Res*. 2015;116(6):1022–1033. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303697
14. Wassmann S, Nickenig G. Pathophysiological regulation of the AT1-receptor and implications for vascular disease. *J Hypertens Suppl*. 2006;24(1):15–21. doi:10.1097/01.hjh.0000220402.53869.72
15. Барсуков А. В., Глуховской Д. В., Таланцева М. С., Багаева З. В., Пронина Е. В., Зобнина М. П. и др. Гипертрофия левого желудочка и ренин-ангиотензин-альдостероновая система: в фокусе блокады AT1-ангиотензиновых рецепторов. Системные гипертензии. 2013;1:88–96. [Barsukov AV, Glukhovskoy DV, Talantseva MS, Bagayeva ZV, Pronina EV, Zobnina MP et al. Left ventricular hypertrophy and renin-angiotensin-aldosterone system: AT1-receptor blockers are in the focus. *Sistemnyye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2013;1:88–96. In Russian].
16. Douglas S, Jacoby MD, Daniel J, Rader MD. Renin-angiotensin system and atherothrombotic disease from genes to treatment. *Arch Intern Med*. 2003;163(10):1155–1164. doi:10.1001/archinte.163.10.1155
17. DiBona GF, Sawin LL, Jones SY. Differentiated sympathetic neural control of the kidney. *Am J Physiol*. 1996;271(1Pt2):R84–R90. doi:10.1152/ajpregu.1996.271.1.R84
18. Guo GB, Abboud FM. Angiotensin II attenuates baroreflex control of heart rate and sympathetic activity. *Am J Physiol*. 1984;246(1Pt2):H80–H89. doi:10.1152/ajpheart.1984.246.1.H80
19. Abboud FM. Effects of sodium, angiotensin, and steroids on vascular reactivity in man. *Fed Proc*. 1974;33(2):143–149.
20. Sharp TE, Polhemus DJ, Li Z, Spaletta P, Jenkins JS, Reilly JP et al. Renal denervation prevents heart failure progression via inhibition of the renin-angiotensin system. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2609–2621. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.2186
21. Wang L, Lu CZ, Zhang X, Luo D, Zhao B, Yu X et al. The effect of catheter based renal synthetic denervation on renin-angiotensin-aldosterone system in patients with resistant hypertension. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2013;41(1):3–7.
22. Ahmed H, Neuzil P, Skoda J. Renal sympathetic denervation using an irrigated radiofrequency ablation catheter for the management of drug-resistant hypertension. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(7):758–765. doi:10.1016/j.jcin.2012.01.027
23. Ewen S, Cremers B, Meyer MR, Donazzan L, Kindermann I, Ukena C et al. Blood pressure changes after catheter-based renal denervation are related to reductions in total peripheral

resistance. *J Hypertens.* 2015;33(12):2519–2525. doi:10.1097/HJH.0000000000000752

24. Ezzahti M, Moelker A, Friesema EC, van der Linde NA, Krestin GP, van den Meiracker AH. Blood pressure and neuro-hormonal responses to renal nerve ablation in treatment-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2014;32(1):135–141. doi:10.1097/HJH.0b013e3283658ef7

25. Hong MN, Li XD, Chen DR, Ruan CC, Xu JZ, Chen J et al. Renal denervation attenuates aldosterone expression and associated cardiovascular pathophysiology in angiotensin II-induced hypertension. *Oncotarget.* 2016;7(42):67828–67840. doi:10.18632/oncotarget.12182

26. Dörr O, Liebetrau C, Möllmann H, Mahfoud F, Ewen S, Gaede L et al. Beneficial effects of renal sympathetic denervation on cardiovascular inflammation and remodeling in essential hypertension. *Clin Res Cardiol.* 2015;104(2):175–184. doi:10.1007/s00392-014-0773-4

27. Lang D, Nahler A, Lambert T, Grund M, Kammler J, Kellermair J et al. Anti-inflammatory effects and prediction of blood pressure response by baseline inflammatory state in catheter-based renal denervation. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2016;18(11):1173–1179. doi:10.1111/jch.12844

28. Агеев Ф. Т., Овчинников А. Г., Сербул В. М., Беленков Ю. Н. Гипертрофия левого желудочка: роль ренин-ангиотензиновой системы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7:98–108. [Ageyev FT, Ovchinnikov AG, Serbul VM, Belenkov YuN. Left ventricular hypertrophy: the role of the renin-angiotensin system. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2008;7:98–108. In Russian].

#### Информация об авторах

Зюбанова Ирина Владимировна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ;

Мордовин Виктор Федорович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ;

Пекарский Станислав Евгеньевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ;

Рипп Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ;

Фальковская Алла Юрьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ;

Личикаки Валерия Анатольевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ;

Ситкова Екатерина Сергеевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ;

Баев Андрей Евгеньевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения НИИ кардиологии Томского НИМЦ;

Гусакова Анна Михайловна — кандидат фармацевтических наук, научный сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ;

Рябова Тамара Ростиславовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения ультразвуковой и функциональной диагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

#### Author information

Irina V. Zyubanova, MD, PhD, Researcher, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;

Viktor F. Mordovin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;

Stanislav E. Pekarskiy, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;

Tatyana M. Ripp, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;

Alla Yu. Falkovskaya, MD, PhD, Senior Research Scientist, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;

Valeria A. Lichikaki, MD, PhD, Researcher, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;

Ekaterina S. Sitkova, MD, PhD, Researcher, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;

Andrey E. Baev, MD, PhD, Head, Department of X-ray Diagnostic and Treatment Methods, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;

Anna M. Gusakova, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Researcher, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;

Tamara R. Ryabova, MD, PhD, Researcher, Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.