

ПАНАРИНА

Светлана Алексеевна

**БИОМАРКЕРЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И ИХ ДИНАМИКА ПОСЛЕ ПРОЦЕДУРЫ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель –

доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент РАН

Конради Александра Олеговна

Официальные оппоненты:

Котовская Юлия Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, администрация, заместитель директора по научной работе

Мордовин Виктор Федорович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», НИИ кардиологии, отделение артериальных гипертензий, руководитель


Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится «19» апреля 2021 г. в 13:15 часов на заседании диссертационного совета Д 208.054.04 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2) или на сайте www.almazovcentre.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.054.04,
доктор медицинских наук, профессор



Недошивин Александр Олегович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Артериальная гипертензия (АГ) является фактором риска повреждения почек и необходимость более раннего выявления их патологии при поражении сердечно-сосудистой системы способствовала появлению таких понятий, как «кардиоренальный континуум» – патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого (Ronco C. et al., 2008; García-Donaire J.A., 2011; McCullough P.A., 2011). В течение долгого времени основными критериями поражения почек при АГ считались оценка уровня креатинина (Кр) крови, альбуминурии (АУ) и расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Однако они имеют определенные ограничения, но основным и главным недостатком вышеперечисленных маркеров является то, что они в основном отражают повреждение гломерулярного аппарата, что иногда происходит на более поздних этапах поражения почки (Singer E, 2013). Поэтому в настоящее время активно изучается множество различных биомаркеров субклинического нарушения функции почек, в основном отражающих тубулоинтерстициальное изменение почечной ткани, что позволяет оценить повреждение почек при АГ на более ранних этапах ее развития с последующей оценкой наличия его прогрессирования. В. Наибольший интерес среди них представляют цистатин С, NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов или Липокалин-2, KIM-1 (kidney injury molecule-1), молекула почечного повреждения, L-FABP или печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты, которые показали высокую чувствительность при ранних стадиях острого (Lisowska-Mujak B., 2010; Abassi Z., 2011; Mårtensson J., 2012) и хронического (Kamijo-Ikemori A., 2006; Bolignano D., 2009; Devarajan P., 2010; Satoh-Asahara N., 2011) поражения почек, в том числе пропорционально тяжести поражения (Bolignano D. et al., 2008; Ko G.J. et al., 2010).

Цистатин С признан ранним сывороточным маркером ухудшения фильтрационной функции почек, а повышение его уровня в моче – это хорошее отражение тубулярных функций, что позволяет диагностировать самые ранние изменения СКФ при остром и хроническом повреждении почек (Randers E., 1999). Имеются данные о том, что повышение данного маркера можно обнаружить у больных АГ задолго до развития поражения почек, выявляемого стандартными показателями (АУ, уровень Кр крови, СКФ) (Shankar A., 2011; Moura Rdo S., 2014). В ряде исследований было показано, что уровень NGAL в моче является не только маркером острого почечного повреждения (ОПП) различной этиологии (Bachorzewska-Gajewska H., 2006; Makris K., 2009; Kidher E., 2014), но и может служить ранним маркером начала хронической болезни почек (ХБП) различного генеза, в том числе и при ХБП в результате АГ (Malyszko J., 2008; Chaudhary K., 2010; Blumczynski A., 2012.; Prkacin I., 2013; Aksan G., 2015; Gharishvandi F., 2015), однако это мнение разделяется не всеми: в некоторых исследованиях было показано, что уровень NGAL в моче служит только предиктором тяжести уже существующей ХБП (Peralta C.A. et al., 2012) и маркером ее прогрессирования (Bolignano D., 2008; Patel M.L., 2016). Уровень KIM-1 в моче коррелирует со степенью повреждения почек (Vaidya V.S., 2006; Bonventre J.V., 2010) и активно используется в качестве маркера кардиоренального синдрома (Lekawanvijit S., 2012). Повышение уровня L-FABP в моче отражает раннее появление и характер прогрессирования тубулоинтерстициального повреждения и фиброза почечной ткани (Yokoyama T., 2009;

Doi K., 2010; Kamijo-Ikemori A., 2011). Проведенные исследования доказывают, что KIM-1, L-FABP и NGAL положительно коррелируют с уровнем артериального давления (АД) и с продолжительностью АГ, являются маркерами раннего и медленно прогрессирующего повреждения почек при гипертензивной нефропатии при нормальном уровне Кр и СКФ (Ishimitsu T., 2005; Ko G.J., 2010; Kadioglu T., 2016), а также являются маркерами избыточной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (Nielsen S.E., 2012; Ichikawa D., 2015; Tarjus A., 2015).

Однако, учитывая, что исследования более ранних биомаркеров поражения почек именно при АГ немногочисленны и имеют ряд существенных ограничений (Malyszko J., 2008; Blumczynski A., 2012; Peralta C.A., 2012), представляется актуальным исследование уровней биомаркеров для оценки формирования и прогрессирования тубулоинтерстициального повреждения почек при АГ, с целью определения их прогностического значения для больных АГ.

В последнее время также большое внимание стало уделяться показателям ренального кровотока при ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) почек: индекс резистентности (ИР) и пульсационный индекс (ПИ), которые являются надежными ультразвуковыми маркерами интерстициального фиброза почечной ткани и могут быть использованы для более раннего выявления нарушений внутрипочечного кровотока при АГ (Насруллаев М.Н., 2011; Galesić K., 2000).

Но так как для достоверного определения чувствительности и специфичности новых маркеров требуется выполнение проспективного исследования, крайне перспективным представляется уловить связь изучаемых биомаркеров и структурных параметров с другими показателями, отражающими повреждающее действие высокого АД: центральным аортальным давлением (ЦАД), каротидно-феморальной скоростью распространения пульсовой волны (кфСРПВ), с уровнем ренина и альдостерона крови в зависимости от степени АГ, эндотелиальной дисфункцией (ЭД), особенно в свете последних данных о влиянии дисфункции эндотелия на прогрессирование фиброза почечной ткани через различные механизмы (Guerrot D., 2012; Shukla V., 2015; Perry H.M., 2016).

Еще одной группой больных АГ, для которой в настоящее время остро стоит вопрос о необходимости поиска новых и более ранних маркеров поражения почек, являются пациенты с резистентностью к антигипертензивной терапии, прошедшие процедуру радиочастотной абляции (РЧА) почечных симпатических нервов. Накопленные на сегодняшний день первые клинические данные свидетельствуют в пользу эффективности (Bartus K., 2013; Damascelli B., 2013) и безопасности данной процедуры, как в отношении почечной артерии, так и функции почек (Esler M.D., 2010; Simplicity HTN-1 Investigators, 2011; Esler M.D., 2014). В основном в проведенных исследованиях в качестве оценки функции почек использовались СКФ, уровень Кр и цистатина С (Mahfoud F., 2012) и только в одном исследовании использовались новые биомаркеры, результаты которых не показали их существенного увеличения, однако стоит отметить, что данное исследование охватывало лишь краткосрочный период наблюдения (до 3 месяцев после проведения процедуры) (Dörr O., 2013; Dörr O., 2016). Однако, учитывая, что больные резистентной артериальной гипертензией (РАГ) характеризуются выраженным поражением органов-мишеней, при агрессивном снижении уровня АД, которое наблюдается у части больных, не исключен риск возникновения гипоперфузии органов, в том числе и почек, что может лежать в основе возникновения феномена J-образной кривой. В связи с этим крайне актуальным представляется оценить изменения функции почек после процедуры

в зависимости от степени снижения уровня АД и исходного состояния почек, сосудистой стенки и функции эндотелия с использованием новых структурно-функциональных маркеров. И хотя наличие данного феномена не доказано в отношении почек, в некоторых исследованиях было продемонстрировано неблагоприятное влияние избыточного снижения уровня АД на их функцию. Можно предположить, что использование более ранних биомаркеров позволит лучше оценить безопасность процедуры РД в зависимости как от исходного состояния почек, так и от степени снижения уровня АД после процедуры в более долгосрочном периоде наблюдения, определить предикторы ее эффективности и, возможно, выделить группы пациентов, у которых данная процедура может оказаться небезопасной.

В связи с этим представляется крайне актуальным исследование новых биомаркеров у больных АГ, их взаимосвязи с традиционными параметрами функции почек и оценка их динамики после процедуры ренальной денервации.

Цель исследования

Оценить степень субклинического поражения почек с использованием новых биомаркеров у больных артериальной гипертензией и его динамику после процедуры радиочастотной абляции почечных симпатических нервов.

Задачи исследования

1. Оценить уровень более ранних биомаркеров поражения почек в сопоставлении со стандартными показателями почечного повреждения у практически здоровых лиц и пациентов с артериальной гипертензией 1-3 степени.

2. Проанализировать взаимосвязь уровня периферического и центрального давления, состояния функции эндотелия, жесткости сосудистой стенки, активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с уровнем исследуемых биомаркеров у больных артериальной гипертензией.

3. Оценить динамику состояния почек после процедуры радиочастотной абляции почечных симпатических нервов у больных резистентной артериальной гипертензией в зависимости от степени снижения центрального и периферического артериального давления и исходного состояния почек, сосудистой стенки и функции эндотелия.

Научная новизна исследования

Впервые была проведена оценка субклинического поражения почек у больных в зависимости от степени тяжести артериальной гипертензии при помощи альтернативных биомаркеров в сравнении со стандартными параметрами оценки состояния почек и выявлено, что цистатин С сыворотки крови и уровень L-FABP в моче являются наиболее ранними биомаркерами субклинического поражения почек при артериальной гипертензии, повышаясь уже у пациентов с умеренной артериальной гипертензией.

Установлено, что цистатин С сыворотки крови и уровень L-FABP в моче не только отражают тяжесть повреждения почечной ткани, но также являются косвенными показателями повреждения сосудистой стенки, повышенной системной и внутрпочечной сосудистой жесткости вследствие длительного воздействия повышенного уровня артериального давления, что позволяет выявить начальные, доклинические признаки повреждения почки и сосудов как органов-мишеней при данной патологии.

Выявлено, что уровни KIM-1 и NGAL в моче могут служить косвенными показателями повышенной системной сосудистой жесткости только у пациентов с тяжелой и резистентной артериальной гипертензией уже при наличии серьезных изменений почечной ткани.

Выявлено, что несмотря на достаточно стойкий и выраженный антигипертензивный эффект после проведения операции радиочастотной абляции почечных симпатических нервов, уже через 3 и 6 месяцев наблюдения у данных пациентов отмечается повышение всех исследуемых биомаркеров поражения почек и снижение функции почек, а через 1 и 2 года наблюдения происходит ухудшение эндотелиальной функции, связанное с резким и агрессивным снижением уровня артериального давления, что может свидетельствовать о повреждении сосудистой стенки, в том числе и клубочков почек, и увеличении сердечно-сосудистого риска в дальнейшем.

Практическая значимость работы

Определение цистатина С в сыворотке крови и уровня L-FABP в моче, расчет скорости клубочковой фильтрации не только по уровню креатинина крови, но и по уровню цистатина С, позволит еще на доклиническом этапе выявить начальные признаки поражения почек и его прогрессирование в результате воздействия высокого уровня артериального давления, оценить в дальнейшем прогностическое значение данных маркеров с разработкой диагностических алгоритмов для выявления лиц с высоким риском поражения почек и своевременно применить необходимую антигипертензивную и нефропротективную терапию.

Определение уровня NGAL и KIM-1 в моче может помочь в оценке тяжести повреждения органов-мишеней у пациентов с тяжелой и резистентной артериальной гипертензией и с уже существующей гипертензивной нефропатией.

Использование более ранних показателей (цистатина С в сыворотке крови, уровня L-FABP и KIM-1 в моче) в качестве оценки состояния почек и безопасности процедуры ренальной денервации позволит выделить группы пациентов, у которых данная процедура может вызвать избыточное снижение уровня артериального давления и оказаться небезопасной в отношении функции почек и поражения органов-мишеней, а в дальнейшем сформировать более четкие критерии отбора пациентов для выполнения ренальной денервации.

Методология и методы исследования

Спектр использованных методов исследования соответствует современному методическому уровню обследования больных кардиологического профиля. Были применены современные методы статистической обработки данных, отвечающие поставленной цели и задачам исследования

Основные положения, выносимые на защиту

1. Цистатин С в сыворотке крови и уровень L-FABP в моче – наиболее ранние маркеры поражения почки и сосудистой стенки, позволяющие выявить начальные признаки повреждения органов-мишеней при артериальной гипертензии. Цистатин С – может являться маркером скорости клубочковой фильтрации, достоверно отражающим функцию почки при хронической болезни почек в результате артериальной гипертензии. L-FABP мочи – маркер, отражающий тяжесть тубулоинтерстициального повреждения почечной ткани.

2. Уровень сывороточного цистатина С и L-FABP мочи являются косвенными показателями повреждения сосудистой стенки вследствие повышения уровня артериального давления, повышенной системной и внутрпочечной сосудистой жесткости у пациентов с артериальной гипертензией различной степени тяжести. Уровни KIM-1 и NGAL в моче могут также служить косвенными показателями повышенной системной сосудистой жесткости у пациентов с тяжелой и резистентной артериальной гипертензией уже при наличии серьезных изменений почечной ткани.

3. Резкое снижение уровня артериального давления у пациентов, прошедших процедуру ренальной денервации, может вызвать повреждение почек и ухудшение их функции спустя 1 и 2 года после операции, а также ухудшение эндотелиальной функции в долгосрочном периоде наблюдения в результате возникновения так называемого феномена J-образной кривой.

Личный вклад автора

Автором лично определены цели, задачи исследования, создан дизайн исследования, сформулированы научные гипотезы, проведены сбор, систематизация материалов, определены выводы, положения, выносимые на защиту и практические рекомендации. Проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме. Автор лично принимал участие в обследовании пациентов, подготовке пациентов к операции, а также курации пациентов после операции, осмотрах больных в отдаленные сроки после оперативного вмешательства. Проведен анализ и оформление результатов исследования.

Апробация результатов исследования

Материалы выполненного исследования представлены в виде докладов на XXV Европейском конгрессе, посвященном проблемам артериальной гипертензии и кардиоваскулярной протекции (Милан, 2015); XXVI Европейском конгрессе, посвященном проблемам артериальной гипертензии и кардиоваскулярной протекции (Париж, 2016); Конгрессе Европейского Общества Кардиологов (Рим, 2016); XXVII Европейском конгрессе, посвященном проблемам артериальной гипертензии и кардиоваскулярной протекции (Милан, 2017); Конгрессе Европейского Общества Кардиологов (Барселона, 2017); Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2017); XXVIII Европейском конгрессе, посвященном проблемам артериальной гипертензии и кардиоваскулярной протекции (Барселона, 2017); Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2018); Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019); XXIX Европейском конгрессе, посвященном проблемам артериальной гипертензии и кардиоваскулярной протекции (Милан, 2019).

Научные положения, приведенные в диссертации, внедрены в клиническую работу ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и могут быть рекомендованы к применению в клинической деятельности кардиологических и нефрологических отделений.

По результатам диссертации опубликовано 30 печатных работ, из них 4 полнотекстовые статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Минобрнауки России и 26 тезисов.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 182 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Работа содержит 18 таблиц и 12 рисунков. Указатель литературы включает 243 источника, из них 16 отечественных и 227 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование было включено всего 126 человек (средний возраст $50,3 \pm 13,9$ лет). Группу пациентов с АГ составили 92 человека (средний возраст $50,7 \pm 12,2$ лет), из них 46 мужчин, впервые обратившихся на амбулаторный прием в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» за период с 2012 по 2015 годы по поводу наличия у них неконтролируемой АГ. Группу контроля составили практически здоровые лица в количестве 34 человек (средний возраст $49,9 \pm 11,4$ лет), из них 16 мужчин, сопоставимых по полу, возрасту и антропометрическим параметрам группе пациентов с АГ, с отсутствием повышения АД в анамнезе и по данным стандартных методов обследования, отсутствием каких-либо других заболеваний, в том числе и почек в анамнезе и по данным стандартных методов обследования.

22 пациентам с подтвержденной истинной РАГ была выполнена РЧА почечных симпатических нервов (средний возраст $56,1 \pm 10,2$ лет, из них 9 мужчин).

Критериями включения/исключения для пациентов с АГ являлись:

1. Стабильное повышение АД более 140/90 мм рт. ст. в течение не менее 1 года.
2. Отсутствие вторичной АГ.
3. Возможность отмены антигипертензивных препаратов (в особенности влияющих на РААС) на срок до 14 дней.
4. Отсутствие значимой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, патологии почек и мочеполовой системы по данным стандартных методов обследования (выраженное нарушение функции почек (исходное снижение СКФ менее $45 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$)), больших хирургических вмешательств в течение 1 года до включения в исследование, а также отсутствие таких сопутствующих заболеваний как сахарный диабет, гипо- или гипертиреоз, выраженное ожирение с индексом массы тела $>40 \text{ кг/м}^2$, печеночная недостаточность или более чем 3-кратное повышение печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), онкологические заболевания, системные заболевания соединительной ткани, злоупотребление алкоголем, беременность, лактация.
5. Подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для пациентов с РАГ были разработаны дополнительные критерии включения/исключения из исследования:

1. Стабильное повышение АД $\geq 160/100$ мм рт. ст., несмотря на ежедневный регулярный прием трех или более антигипертензивных препаратов, включая один диуретический препарат.
2. Анатомические особенности почечных сосудов: диаметр почечных артерий не менее 4 мм (при удвоении почечной артерии решение принималось индивидуально).
3. СКФ не менее $45 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$.

Перед включением в исследование на амбулаторном приеме проводился сбор анамнеза, медицинской документации, подтверждающей отсутствие сопутствующей патологии, исключение возможных причин вторичной АГ. Пациентам с РАГ, которым планировалось проведение РД дополнительно выполнялась мультиспиральная компьютерная томография почечных артерий в сосудистом режиме для подтверждения соответствия пациентов анатомическим критериям проведения процедуры.

При включении в исследование всем пациентам, получавшим препараты, влияющие на РААС, терапия отменялась за 14 дней до проведения планируемых исследований (период «отмыва»), у пациентов с РАГ производилась замена препаратов, влияющих на РААС, на альфа-адреноблокаторы, агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов при отсутствии

противопоказаний к их применению с последующей стандартизацией терапии после выполнения оперативного вмешательства с обязательным включением препаратов из группы ингибиторов АПФ/сартанов, блокаторов кальциевых каналов, бета-блокаторов, диуретиков.

В ходе первого этапа исследования всем пациентам с АГ исходно проводились измерения антропометрических данных, повторные измерения «офисных» значений АД (Omron M3 Expert (Япония)), суточное мониторирование АД (СМАД) по стандартной методике (SpaceLabs, «SpaceLabs Medical», США), оценка систолического и диастолического центрального аортального давления (ЦАДс и ЦАДд), кфСРПВ, а также центрального пульсового давления, индекса аугментации (ИА) методом аппланационной тонометрии (SphygmoCor, AtCor Medical, Австралия, Сидней), количественная оценка ЭД с измерением индекса реактивной гиперемии (ИРГ) (EndoPat 2000, «Itamar Medical Ltd», Израиль), УЗДГ почечных артерий с оценкой спектра кровотока в магистральных, междольевых и дуговых артериях в В-режиме («Vivid-7», «General Electric», США), определение лодыжечно-плечевого индекса (VaSera VS-1500N, «Fukuda Denshi Co., Ltd», Япония). Для оценки поражения почек пациентам основной и контрольной групп выполнялись: измерение цистатина С и Кр в сыворотке крови, уровня ренина и альдостерона в крови с определением альдостерон-ренинового соотношения, уровня АУ полуколичественным методом при помощи индикаторных тест-полосок, определение маркеров поражения почек в суточной моче – L-FABP, KIM-1, NGAL. Нормальными значениями цистатина С в возрасте пациентов от 17 до 65 лет считались значения от 0,5 до 1,0 мг/мл. Расчет СКФ проводился при помощи расчетной формулы СКД-ЕРІ по уровню Кр крови (СКФ_СКД-ЕРІ), цистатина С крови (СКФ_СКД-ЕРІ_CysC), и по уровню Кр и цистатина С крови (СКФ_СКД-ЕРІ_CysC_Cr) (Levey A.S., 2009; Stevens L.A., 2011).

Далее в ходе второго этапа исследования пациентам с РАГ, выполнялась операция РЧА почечных симпатических нервов при помощи специализированной системы эндоваскулярной абляции Symplicity (компании Medtronic Inc, Mountain View, CA). Пациентам, прошедшим процедуру РЧА симпатических нервов почек, на повторных визитах спустя 1, 3, 6, 12, 18 и 24 месяца после операции вновь выполнялись вышеперечисленные методы обследования.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ SPSS (версия 20.0). Для количественных переменных, имеющих приблизительно нормальное распределение, результаты представлены в виде среднего арифметического значения $M \pm \sigma$ (где M — среднее, σ – стандартное отклонение). Для показателей, заметно отличающихся от нормального распределения, результаты представлены в виде медианы с указанием минимального и максимального значений. Применялись методы описательной статистики, для оценки различий между группами в количественных признаках при распределении, близком к нормальному, применялся критерий Стьюдента. При сравнении показателей для оценки различий между группами в количественных признаках при распределениях, отличающихся от нормального, применялись непараметрические тесты Манна-Уитни, Уилкоксона, однофакторный анализ ANOVA с использованием критерия Данна для Post-Нос сравнений. Для оценки корреляционных связей вычислялись коэффициенты корреляции Пирсона, ранговых корреляций Спирмана и Кендалла с оценкой коэффициента корреляции r . Для оценки зависимостей между переменными применялась парная и множественная регрессия (с пошаговым исключением переменных). Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Трудность в оценке полученных результатов в проведенном нами исследовании состояла в том, что многие из оцениваемых показателей оставались в рамках нормальных значений. Возможно, это связано с тем, что мы не включали в исследование пациентов с выраженной ХБП. Также проведенное исследование обладало рядом ограничений: малый объем выборки пациентов для проведения РД, отсутствие пациентов с РАГ в качестве группы контроля без проведения РЧА почечных симпатических нервов, большой разброс данных в полученных результатах.

Общая характеристика группы контроля и пациентов с различной степенью артериальной гипертензии

По результатам обследования было сформировано четыре исследуемые группы в зависимости от степени АГ (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика группы контроля и пациентов с различной степенью артериальной гипертензии

Показатели	Группа контроля n=34	Группа пациентов с АГ различной степени n=92	Пациенты с АГ 1 степени n=24	Пациенты с АГ 2 степени n=26	Пациенты с АГ 3 степени n=17	Пациенты с РАГ n=25
Средний возраст, годы	49,9±11,4	50,7±12,2	46,2±11,1	50,2±14,3	51,4±11,3	55,2±10,1
Пол (м/ж), количество	16/18	46/46	13/11	12/14	9/8	12/13
ИМТ, кг/м ²	29,8±5,9	30,1±4,9	30,6±4,7	29,6±4,5	29,9±5,9	31,5±5,0
Длительность АГ, годы	–	13,5±11,0	7,5±5,6*	11,9±10,9*	12,3±10,3*	21,8±11,1*
АДс, «офисное», мм рт. ст.	113,8±11,0*	140,4±23,2*	127,1±14,1*	140,8±15,3*	158,4±31,0*	170,5±23,9*
АДд, «офисное», мм рт. ст.	68,0±7,3*	88,5±17,0*	82,5±10,4*	87,5±14,9*	98,7±22,9*	110,7±18,8*
АДс, среднесуточное, мм рт. ст.	н/д	143,3±20,0	145,3±10,4*	158,3±10,5*	169,0±19,9*	178,2±20,6*
АДд, среднесуточное, мм рт. ст.	н/д	86,4±13,4	89,1±7,0*	95,2±10,1*	109,5±12,0*	115,5±16,9*
АДс, средненочное, мм рт. ст.	н/д	132,8±22,3	124,8±13,2*	128,6±15,2*	135,0±20,4*	149,5±23,9*
АДд, средненочное, мм рт. ст.	н/д	76,7±13,9	71,8±8,6*	75,2±11,4*	77,5±11,4*	83,7±17,7*
ЦАДс	н/д	137,9±24,2	121,1±12,9*	131,0±11,2*	149,0±31,9*	155,0±23,3*
ЦАДд	н/д	93,0±17,5	84,9±10,0*	89,8±12,1*	98,4±21,4*	101,3±21,4*
кфСРПВ	н/д	8,9±2,0	7,8±1,3*	8,4±1,5*	9,2±2,2*	10,3±2,2*
ИРГ	н/д	2,1±0,6	2,09±0,42	2,03±0,79	2,28±0,55	2,04±0,55
Примечание – * – p<0,05.						

При сравнении показателей внутрипочечного сосудистого сопротивления в почечных артериях значимых различий между показателями ИР и ПИ между группами с различной степенью АГ не наблюдалось. Однако в группе пациентов с РАГ показатели ИР, ПИ на уровне дуговых и междолевых артерий справа и слева были выше, чем в группах с АГ 1-3 степени.

Регрессионный анализ показателей сосудистой жесткости и показателей внутрипочечного сосудистого сопротивления в общей группе пациентов с АГ выявил тесные взаимосвязи показателей кфСРПВ и ИР междолевых артерий ($\beta=0,469$, $p<0,0001$); ($R^2=0,206$;

F=15,54; p<0,0001). В ходе проведения корреляционного анализа в группе пациентов с АГ увеличение ИА было ассоциировано с увеличением показателей ИР междолевых и почечных артерий (r=0,352, p=0,004 и r=0,260, p=0,04 соответственно).

Традиционные и новые маркеры поражения почек у пациентов с различной степенью артериальной гипертензии

Для того, чтобы выявить, какие из изучаемых нами биомаркеров окажутся способными диагностировать самые ранние стадии поражения почек при АГ, мы посмотрели наличие повышения маркеров в зависимости от степени тяжести АГ, а также взаимосвязь изучаемых маркеров с неблагоприятными характеристиками АГ – сосудистой жесткостью, ЭД, повышенными индексами внутрпочечного сосудистого сопротивления. В связи с тем, что при проведении анализа полученных результатов по данным стандартных и «новых» биомаркеров значимых различий у пациентов с АГ 1 и 2 степени получено не было, решено было объединить пациентов в группу с начальной АГ (1 и 2 степени) и в группу с тяжелой АГ (АГ 3 степени и РАГ). Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Сравнение средних значений традиционных и «новых» маркеров поражения почек у пациентов с артериальной гипертензией различной степени и здоровых лиц

Показатель	Группа контроля n=34	Группа пациентов с различной степенью АГ n=92	Значение р	Группа пациентов с АГ 1 и 2 степени n=50	Группа пациентов с АГ 3 степени и РАГ n=42	Значение р
Креатинин, мкмоль/л	64,1±7,7	77,2±16,4	p<0,0001	75,9±12,3	78,7±20,3	p=0,002
СКФ_СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м ²	110,0±10,3	90,2±15,4	p<0,0001	93,1±15,6	86,8±14,5	p<0,0001
Альбуминурия, г/сут	н/д	0,09±0,5	p>0,05	0,008±0,02	0,2±0,8	p>0,05
Цистатин С, мг/мл	0,82±0,09	0,89±0,14	p=0,01	0,85±0,12	0,93±0,15	p=0,002
СКФ_СКД-ЕРІ_CysC, мл/мин/1,73 м ²	105,4±12,1	91,7±17,1	p<0,0001	95,6±15,9	86,7±14,0	p<0,0001
СКФ_СКД-ЕРІ_CysC_Cr, мл/мин/1,73 м ²	109,2±10,2	91,4±15,6	p<0,0001	96,5±17,6	86,4±15,0	p<0,0001
NGAL, нг/мл	8,6 (0,10-67,0)	8,8 (0,20-56,5)	p=0,002	5,6 (0,70-56,5)	10,5 (0,20-47,1)	p>0,05
КІМ-1, пг/мл	0,48 (0,20-3,89)	1,11 (0,18-9,87)	p>0,05	1,55 (0,20-5,85)	0,80 (0,18-9,87)	p>0,05
L-FABP, нг/мл	157,00 (31,4-6762,2)	1656,0 (336-10228,8)	p>0,05	1706,8 (401-5989,4)	1482,0 (336,0-10228,8)	p=0,004

Пациенты контрольной группы и пациенты основной группы значимо различались по уровню Кр крови, СКФ и АУ, при этом с увеличением степени тяжести АГ у пациентов происходило значимое нарастание концентрации Кр крови, и чаще встречалось у пациентов с АГ 3 степени и РАГ, однако, его значения оставались в пределах нормальных значений. По данным СКФ_СКД-ЕРІ ухудшение ренальной функции отмечалось только у пациентов с АГ тяжелой степени. Значимых различий между показателями АУ у пациентов с АГ с ухудшением степени тяжести АГ выявлено не было, повышение данного показателя наблюдалось только у пациентов с АГ 3 степени и РАГ (таблица 2) и ассоциация данного показателя с ухудшением показателей ЭД (r=-0,595, p=0,004). Таким образом, стандартные

маркеры поражения почек не совсем четко отражают повреждение почек на ранних стадиях АГ.

У пациентов с АГ по сравнению с группой контроля отмечался существенно более высокий уровень цистатина С в крови, и его повышение встречалось чаще (11 пациентов с АГ из 92), чем повышение уровня Кр крови (6 пациентов с АГ из 92) и АУ (3 пациента с АГ из 92). Показатели данного биомаркера были ассоциированы с уровнем «офисного АДс ($r=0,232$, $p=0,04$), длительностью АГ ($r=0,305$, $p=0,007$), с уровнем ЦАДс и ЦАДд ($r=0,312$, $p=0,006$ и $r=0,230$, $p=0,04$ соответственно), кфСРПВ ($r=0,316$, $p=0,005$, с показателями среднесуточного АДс и АДд ($r=0,246$, $p=0,03$ и $r=0,240$, $p=0,04$ соответственно), средненочного АДс и АДд ($r=0,403$, $p<0,0001$ и $r=0,346$, $p=0,003$ соответственно). Также в общей группе пациентов с АГ в ходе регрессионного анализа получены тесные взаимосвязи показателей цистатина С в сыворотке крови с показателями внутривисочечной гемодинамики, а именно с показателями ПИ междолевых артерий ($\beta=0,429$, $p=0,002$); ($R^2=0,243$; $F=10,42$; $p=0,002$), а в ходе корреляционного анализа – с уровнем АУ в суточной моче ($r=0,498$, $p<0,0001$).

При анализе уровня цистатина С у пациентов с различной степенью тяжести АГ было обнаружено значимое увеличение данного показателя уже у пациентов с АГ 1 и 2 степени по сравнению с контрольной группой с постепенным увеличением его значений у больных с тяжелой АГ (таблица 2). У пациентов с тяжелой АГ прослеживалась корреляционная связь уровня цистатина С с показателями среднесуточного АДс и АДд ($r=0,445$, $p=0,006$ и $r=0,408$, $p=0,01$ соответственно), ЦАДд ($r=0,384$, $p=0,02$). Уровень цистатина С в сыворотке крови как в группе пациентов с умеренной АГ так и в группе с тяжелой АГ был ассоциирован с уровнем суточной АУ ($r=0,611$, $p=0,003$ и $r=0,479$, $p=0,04$ соответственно). В группе пациентов с умеренной АГ наблюдалась взаимосвязь уровня цистатина С крови с показателями ИР почечных артерий ($\beta=0,477$, $p=0,003$); ($R^2=0,228$; $F=10,03$; $p=0,003$), а в группах пациентов с АГ 3 степени и РАГ – с показателями ИР междолевых артерий ($\beta=0,482$, $p=0,03$); ($R^2=0,458$; $F=6,76$; $p=0,03$).

Как представлено в таблице 2, в группе пациентов с АГ по сравнению с группой контроля отмечались существенно более низкие показатели СКФ_СКD-EPI_CysC и СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr. У пациентов с АГ было отмечено снижение показателей СКФ_СКD-EPI_CysC и СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr с увеличением уровня «офисного» АДс ($r=-0,233$, $p=0,04$ и $r=-0,254$, $p=0,02$ соответственно), длительности АГ ($r=-0,370$, $p=0,001$ и $r=-0,385$, $p=0,001$ соответственно), среднесуточного АДс ($r=-0,312$, $p=0,007$ и $r=-0,283$, $p=0,01$ соответственно) и ЦАДс ($r=-0,293$, $p=0,01$ и $r=-0,324$, $p=0,004$ соответственно). При множественном регрессионном анализе было установлено, что наиболее тесно значения СКФ_СКD-EPI_CysC были связаны с возрастом ($\beta=-0,607$, $p<0,0001$) и уровнем «офисного» АДд ($\beta=-0,228$, $p=0,02$), ($R^2=0,339$, $F=30,41$, $p<0,0001$). То же было отмечено и для показателей СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr: возраст ($\beta=-0,626$, $p<0,0001$) и уровень «офисного» АДд ($\beta=-0,284$, $p=0,005$), ($R^2=0,368$, $F=30,91$, $p<0,0001$) наиболее тесно взаимосвязаны со значениями СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr у больных с АГ. По результатам корреляционного анализа в общей группе пациентов с АГ значения СКФ_СКD-EPI_CysC и СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr были наиболее тесно взаимосвязаны с показателями ИА ($r=-0,364$, $p=0,001$ и $r=-0,419$, $p<0,0001$ соответственно) и кфСРПВ ($r=-0,432$, $p<0,0001$ и $r=-0,428$, $p<0,0001$). А по данным регрессионного анализа показатели ИРГ были взаимосвязаны со значениями СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr ($\beta=0,344$, $p=0,003$); ($R^2=0,390$; $F=16,96$; $p<0,0001$). Кроме того, множественный

регрессионный анализ идентифицировал взаимосвязь показателей ПИ междолевых артерий со значениями СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr ($\beta=-0,457$, $p<0,0001$); ($R^2=0,313$; $F=13,96$; $p<0,0001$).

При проведении анализа данных показателей в зависимости от степени АГ снижение СКФ_CKD-EPI_CysC и СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr, а также их взаимосвязь с длительностью АГ ($r=-0,314$, $p=0,04$ и $r=-0,368$, $p=0,02$ соответственно) и среднесуточным АДс ($r=-0,357$, $p=0,03$ и $r=-0,315$, $p=0,04$ соответственно) были выявлены только у пациентов с АГ 3 степени и РАГ. Также по результатам множественного регрессионного анализа было выявлено, что именно значения кфСРПВ и показатели ИР почечных артерий были взаимосвязаны со значениями СКФ_CysC ($\beta=-0,290$, $p=0,01$); ($R^2=0,417$; $F=14,26$; $p<0,0001$) и ($\beta=-0,455$, $p<0,0001$); ($R^2=0,291$; $F=13,87$; $p<0,0001$), что наблюдалось у пациентов с АГ 1 и 2 степени ($\beta=-0,509$, $p=0,001$); ($R^2=0,408$; $F=13,10$; $p<0,0001$) и ($\beta=-0,533$, $p=0,001$), ($R^2=0,284$; $F=13,51$; $p=0,001$) соответственно. А в группах пациентов с тяжелой АГ при регрессионном анализе была выявлена взаимосвязь СКФ_CysC с ИР междолевых артерий ($\beta=-0,488$, $p=0,03$); ($R^2=0,238$; $F=5,30$; $p=0,03$). Снижение показателей СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr ассоциировалось с увеличением показателей кфСРПВ ($\beta=-0,373$, $p=0,005$); ($R^2=0,443$; $F=17,56$; $p<0,0001$), значений ИР почечных артерий ($\beta=-0,509$, $p=0,002$); ($R^2=0,259$; $F=11,91$; $p=0,002$) в группе с умеренной АГ, а в группах пациентов с тяжелой и РАГ – с увеличением ПИ междолевых артерий ($\beta=-0,571$, $p=0,01$); ($R^2=0,326$; $F=8,23$; $p=0,01$).

Все вышесказанное свидетельствует о том, что цистатин С намного чаще и раньше, чем уровень Кр крови, отражает поражение почек и его тяжесть на самых ранних стадиях АГ, а также является косвенным показателем повышенной системной и внутривисочечной сосудистой жесткости. Сочетанное определение Кр и цистатина С в сыворотке крови также может использоваться для уточнения стадии ХБП при ранних стадиях гипертензивной нефропатии. Снижение показателей СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr ассоциировано с ухудшением системной эндотелиальной функции, что может демонстрировать связь ЭД и развития нефроангиосклероза, почечного фиброза и ХБП в последующем.

При сравнении показателей NGAL в суточной моче в группе контроля наблюдались более высокие показатели данного биомаркера по сравнению с группой пациентов с АГ (таблица 2), однако в основной группе пациентов с АГ наблюдалась положительная корреляция между уровнем NGAL в моче и длительностью АГ ($r=0,268$, $p=0,01$), а также значимая связь NGAL мочи с ИА ($r=0,314$, $p=0,005$). Также не было получено значимых различий между уровнем КИМ-1 в моче у пациентов с АГ и здоровых лиц (таблица 2). Корреляционных взаимосвязей между показателями КИМ-1 и значениями «офисных» показателей АД и СМАД проследить не удалось, однако при проведении множественного регрессионного анализа в основной группе пациентов была установлена взаимосвязь данного биомаркера с показателями среднесуточного АДд ($\beta=0,671$, $p=0,002$), ($R^2=0,450$, $F=13,08$, $p=0,002$). Положительная корреляция была выявлена между уровнем КИМ-1 в моче и уровнем ЦАДд ($r=0,308$, $p=0,05$), с уровнем АУ в суточной моче ($r=0,665$, $p<0,0001$).

Сравнительный анализ средних значений уровня NGAL и КИМ-1 в моче у пациентов с нарастанием степени тяжести АГ также не показал существенных различий, однако, при проведении регрессионного анализа взаимосвязь уровня NGAL мочи с ИА наблюдалась именно в группах пациентов с АГ 3 степени и РАГ ($\beta=0,487$, $p=0,004$); ($R^2=0,237$; $F=9,92$; $p=0,004$). Прямая взаимосвязь уровня NGAL мочи с ИР междолевых артерий была выявлена в группе пациентов с АГ 1 и 2 степени ($r=0,497$, $p=0,05$ и $r=0,543$, $p=0,03$ соответственно), а в группе пациентов с тяжелой и РАГ – с показателями ПИ дуговых артерий и ИР междолевых артерий ($r=0,494$, $p=0,02$ и $r=0,429$, $p=0,03$ соответственно). Помимо этого, в группе с АГ 1 и 2

степени наблюдалась взаимосвязь уровня KIM-1 в моче с показателями ЦАДд ($r=0,755$, $p=0,03$), а в группе пациентов с АГ 3 степени и РАГ уровень KIM-1 в моче был ассоциирован с уровнем «офисного» АДс и АДд ($r=0,504$, $p=0,04$ и $r=0,551$, $p=0,006$ соответственно), среднесуточного АДд ($r=0,391$, $p=0,04$), ЦАДс и ЦАДд ($r=0,438$, $p=0,03$ и $r=0,561$, $p=0,005$ соответственно). Взаимосвязей показателей KIM-1 в моче с изменениями показателей внутривенозного кровотока не прослеживалось.

Таким образом, несмотря на отсутствие повышения концентрации NGAL и KIM-1 в моче с увеличением степени тяжести АГ, они могут служить маркерами уже существующей ХБП, а также отражать тяжесть сосудистых изменений у пациентов с тяжелой АГ, резистентной к проводимой терапии.

Сравнительный анализ показателей L-FABP в суточной моче не показал значимых различий между группой здоровых лиц и пациентов с АГ. В группе пациентов с АГ уровень L-FABP в моче положительно коррелировал с уровнем «офисного» АДс и АДд ($r=0,361$, $p=0,003$ и $r=0,403$, $p=0,001$ соответственно), с уровнем ЦАДс и ЦАДд ($r=0,431$, $p<0,0001$ и $r=0,434$, $p<0,0001$ соответственно), кфСРПВ ($r=0,323$, $p=0,008$), с уровнем АУ в суточной моче ($r=0,975$, $p<0,0001$). Кроме того, отмечено нарастание уровня L-FABP в моче при увеличении многих показателей СМАД (среднесуточного АДс ($r=0,339$, $p=0,006$), среднесуточного АДс и АДд ($r=0,269$, $p=0,02$ и $r=0,329$, $p=0,007$ соответственно), среднесуточного АДс и АДд ($r=0,386$, $p=0,001$ и $r=0,399$, $p=0,001$). Значимое увеличение уровня L-FABP в моче было отмечено уже в группе с АГ 1 и 2 степени по сравнению с группой контроля, и дальнейшее увеличение его концентрации у пациентов с тяжелой АГ. В группе пациентов с умеренной АГ уровень L-FABP в моче был взаимосвязан с кфСРПВ ($r=0,331$, $p=0,05$), с показателями ИР и ПИ междолевых артерий ($r=0,539$, $p=0,04$ и $r=0,596$, $p=0,02$ соответственно). В группе пациентов с тяжелой АГ отмечалась ассоциация уровня L-FABP в моче с показателями «офисного» АДс и АДд ($r=0,479$, $p=0,03$ и $r=0,530$, $p=0,02$ соответственно), среднесуточного АДс и АДд ($r=0,666$, $p<0,0001$ и $r=0,448$, $p=0,009$ соответственно), длительностью АГ ($r=0,456$, $p=0,03$), а также с показателями ЦАДс ($r=0,645$, $p=0,003$), ЦАДд ($r=0,547$, $p=0,01$), кфСРПВ ($r=0,389$, $p=0,03$), с показателями ПИ почечных артерий ($\beta=0,871$, $p=0,03$), ($R^2=0,486$; $F=6,13$; $p=0,03$) и суточной АУ ($r=0,978$, $p<0,0001$). Учитывая вышесказанное, уровень L-FABP в моче отражает раннее появление и тяжесть тубулоинтерстициального повреждения и фиброза почечной ткани, в частности и при гипертензивной нефропатии, а также может являться показателем, косвенно отражающим изменение сосудистой жесткости у пациентов как с умеренной так и тяжелой АГ.

В ходе второго этапа исследования был проведен анализ эффективности и безопасности процедуры РЧА почечных симпатических нервов у пациентов с РАГ.

Анализ эффективности процедуры показал, уже через 1 месяц после проведения операции отмечалось значимое и выраженное снижение «офисных» показателей АД и суточных значений АД, что сохранялось в динамике на протяжении 2 лет наблюдения, однако выраженность антигипертензивного эффекта постепенно снижалась. По данным ЦАД выраженный антигипертензивный эффект также наступал уже через 1 месяц после оперативного вмешательства, однако значимое снижение уровня АД сохранялось на протяжении всего 2х-летнего периода наблюдения. Максимальный антигипертензивный

эффект у пациентов наблюдался в течение 6 месяцев после операции (рисунки 1-3).

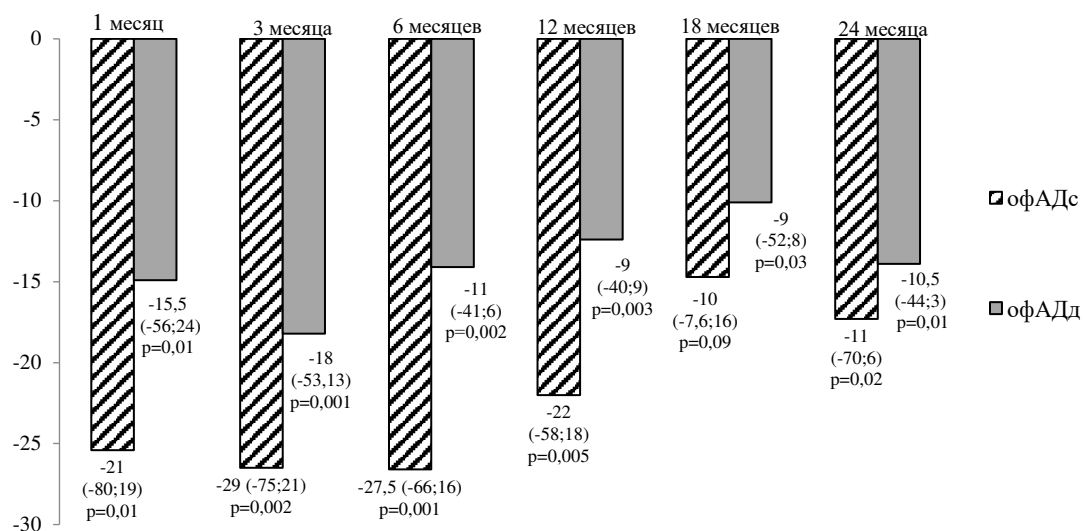


Рисунок 1 – Динамика артериального давления после ренальной денервации по данным «офисных» измерений

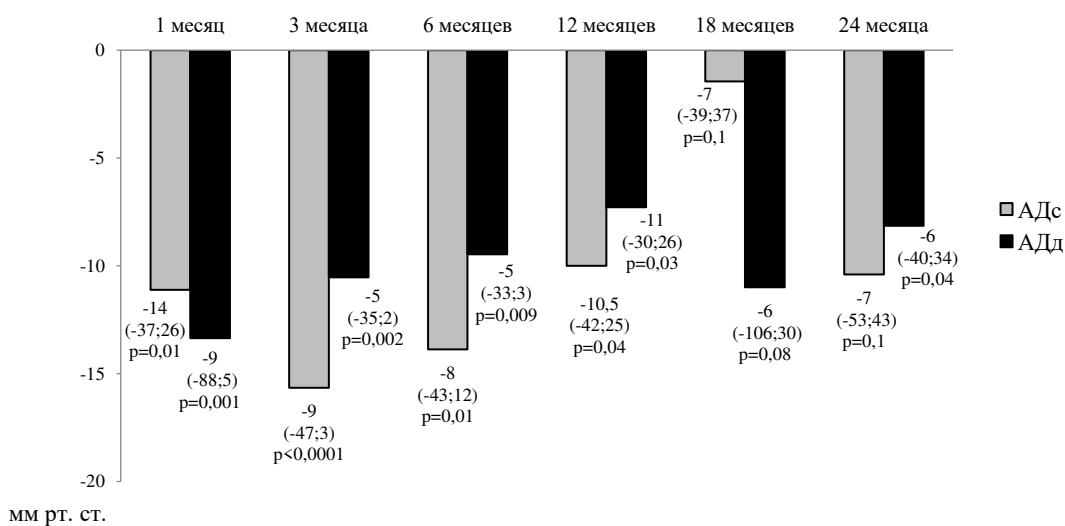


Рисунок 2 – Снижение среднесуточного АД после ренальной денервации по данным суточного мониторинга артериального давления

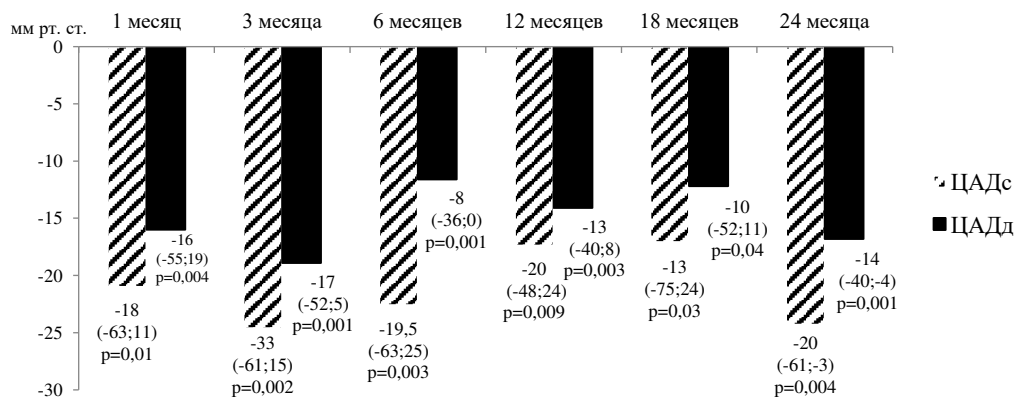


Рисунок 3 – Динамика показателей центрального аортального давления после ренальной денервации

Также по полученным результатам спустя 1 и 3 месяца наблюдения отмечалось значимое улучшение показателей сосудистой жесткости по данным кфСРПВ и сохранялось лишь в течение 6 месяцев после операции. В дальнейшем спустя 1 и 2 года после операции у пациентов отмечалось вновь нарастание показателей сосудистой жесткости по данным измерений кфСРПВ, однако по сравнению с исходными значениями данные изменения оказались статистически незначимыми. Увеличение показателей сосудистой жесткости спустя 1 и 2 года после процедуры было отмечено в основном у пациентов в возрасте старше 60 лет, с длительным течением АГ (более 30 лет), с достаточно высокими исходными показателями кфСРПВ, выходящими за рамки нормы и отсутствием антигипертензивного эффекта после выполнения операции. У пациентов со снижением АД более 30 мм рт. ст. значения кфСРПВ на протяжении всего периода наблюдения оставались в рамках нормальных значений.

Примечательно также, что спустя 1 и 2 года после проведения процедуры у пациентов отмечалось значимое ухудшение эндотелиальной функции. При детальном анализе удалось выявить, что ухудшение показателя ИРГ отмечалось как у пациентов с исходно низкими значениями ИРГ так и у пациентов с нормальными значениями до проведения процедуры и встречалось в основном у пациентов со снижением АД более 30 мм рт. ст. (рисунок 4).

В ходе проведения анализа безопасности РД в отношении функции почек данных за ОПП в ранний послеоперационный период получено не было. Однако по данным стандартных и новых биомаркеров поражения почек, несмотря на отсутствие статистически значимых изменений, у всех пациентов после процедуры отмечалось снижение средних значений СКФ_СКД-ЕРІ в течение первых 6 месяцев наблюдения, затем функция почек к концу первого года улучшалась, но вновь снижалась к концу второго года наблюдения и оставалась сниженной по сравнению с исходными значениями (рисунок 5). Прирост уровня АУ наблюдался у данных пациентов в период с 12 месяцев ($0,31 \pm 1,16$ vs $0,12 \pm 0,28$; $p=0,31$) до 2 лет ($0,4 \pm 1,31$ vs $0,12 \pm 0,28$; $p=0,15$) наблюдения, однако также оказался статистически незначимым.

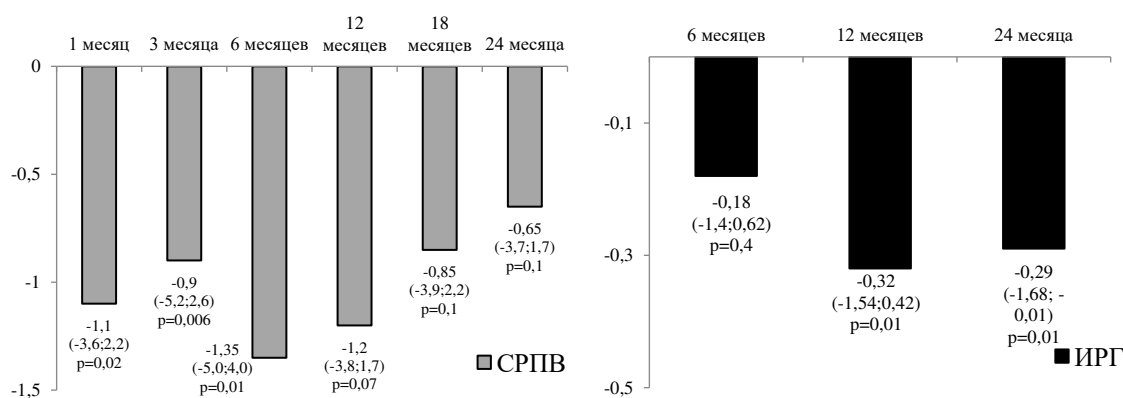


Рисунок 4 – Динамика показателей жесткости сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции после проведения ренальной денервации.

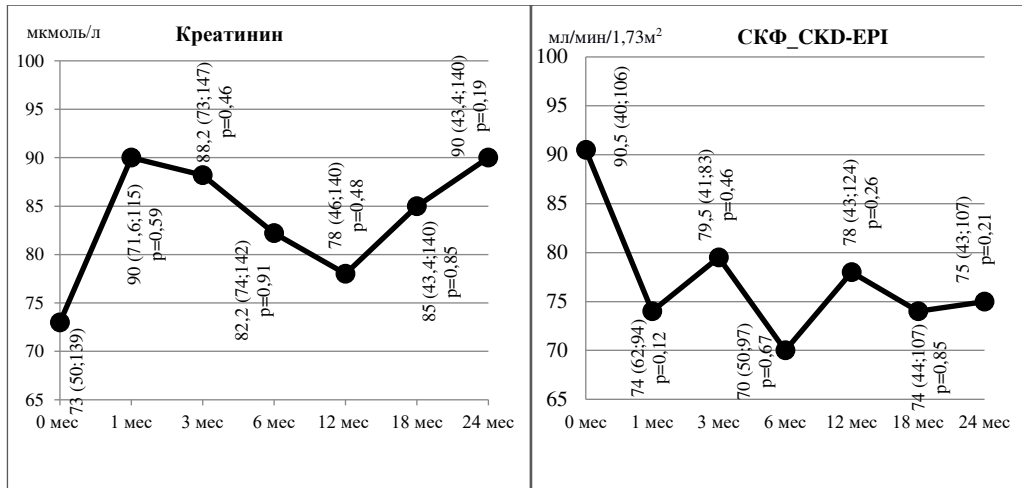


Рисунок 5 – Динамика уровня креатинина крови и СКФ_СКД-ЕПІ после радиочастотной абляции почечных симпатических нервов.

По данным новых биомаркеров наблюдалось постепенное увеличение уровня цистатина С крови и L-FABP мочи, а также снижение СКФ_CysC и СКФ_CysC_Cr на протяжении всего 2-летнего периода наблюдения (рисунки 6, 7).

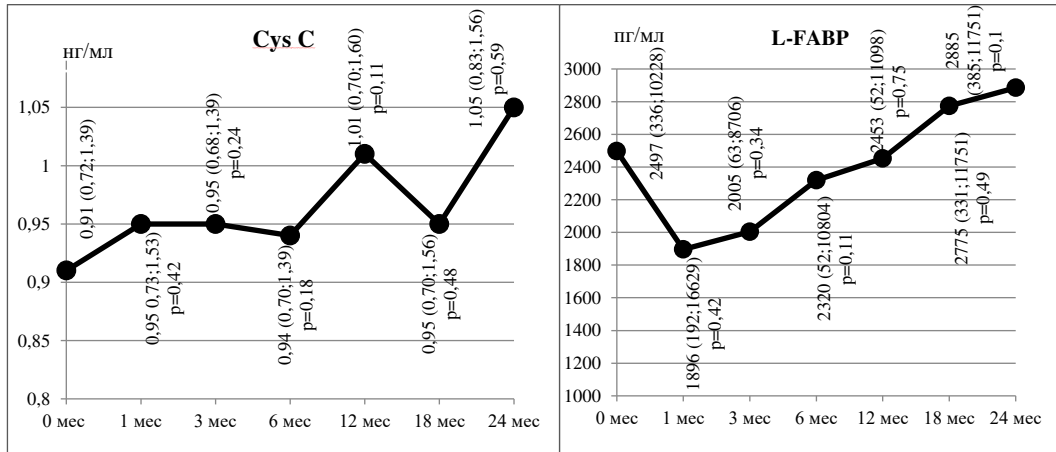


Рисунок 6 – Динамика уровня цистатина С крови и L-FABP мочи после радиочастотной абляции почечных симпатических нервов

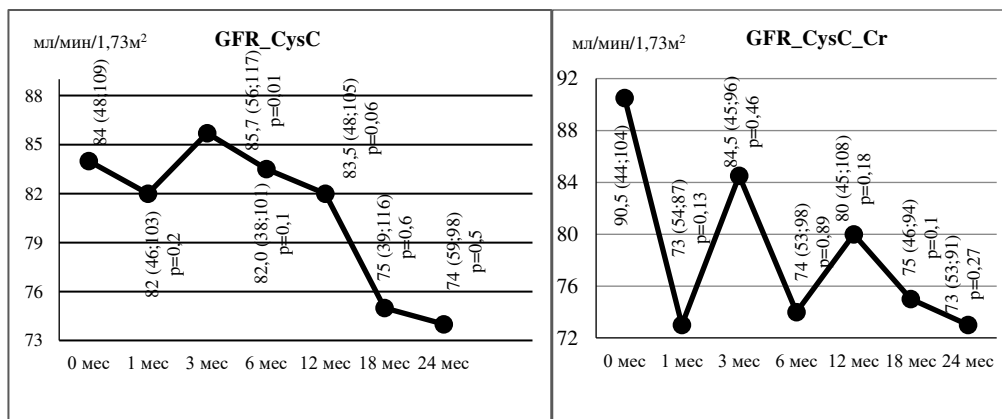


Рисунок 7 – Динамика СКФ_CysC и СКФ_CysC_Cr после радиочастотной абляции почечных симпатических нервов

При этом было отмечено статистически значимое увеличение концентрации KIM-1 мочи спустя 1 месяц после денервации, что сохранялось на протяжении 1 года наблюдения, но спустя 18 месяцев и 2 года наблюдения его уровень значимо не отличался от исходного. При проведении анализа уровня NGAL мочи в динамике после операции наблюдалось его некоторое нарастание спустя 1 месяц наблюдения, затем снижение значений спустя 6 месяцев наблюдения и возврат практически к исходным значениям спустя 2 года наблюдения, однако стоит отметить также, что данные изменения были статистически незначимыми (рисунок 8).

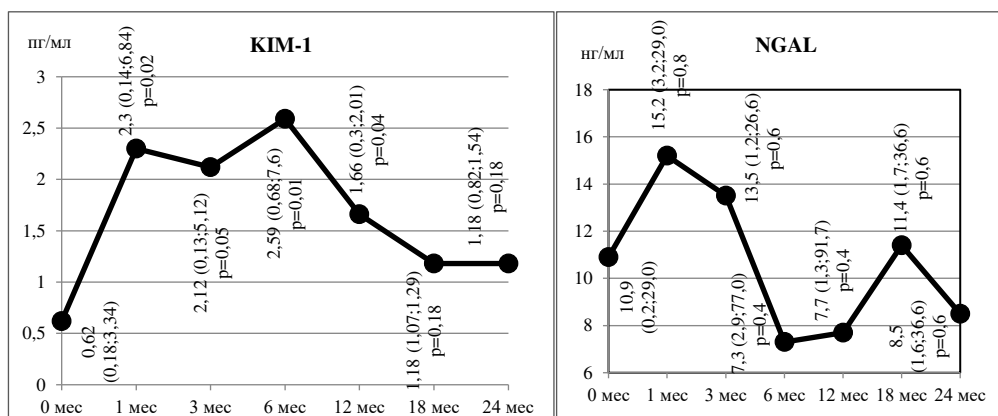


Рисунок 8 – Динамика уровня KIM-1 и NGAL мочи после радиочастотной абляции почечных симпатических нервов

В дальнейшем в зависимости от степени снижения АД, учитывая «офисные» и среднесуточные показатели АД, а также данные ЦАД, всех пациентов после ренальной денервации мы распределили на три группы: Группа 1 – повышение АД после процедуры ренальной денервации (выше 0 мм рт. ст.); Группа 2 – снижение АД от 0 и до – 30 мм рт. ст.; Группа 3 – снижение АД от 31 мм рт. ст. и ниже. Далее мы провели сравнительный анализ значений исследуемых биомаркеров в этих группах (таблицы 3, 4). Пациенты в данных группах значимо не различались по возрасту, полу, антропометрическим данным и СКФ_СКД-ЕРІ.

Значимых изменений показателей ренина, альдостерона крови и альдостерон-ренинового соотношения ($Z=-0,235$, $p=0,81$... $Z=-0,447$, $p=0,65$), ультразвуковых показателей внутрипочечного кровотока ($Z=-0,985$, $p=0,32$... $Z=-1,125$, $p=0,26$) в динамике через 1,3,6,12,18 и 24 месяца выявлено не было.

Стоит отметить, что в основном ответчиками на операцию (снижение АДс и АДд более 5 мм рт. ст. по данным СМАД) являлись пациенты с исходно более высоким уровнем АД по данным измерения офисного АД, СМАД и ЦАД.

Таким образом, несмотря на достаточно выраженный и стойкий антигипертензивный эффект после проведения РЧА почечных симпатических нервов, выявленное в проведенной работе системное ухудшение эндотелиальной функции, снижение функции почек как по данным ранних биомаркеров тубулоинтерстициального повреждения так и по данным стандартных биомаркеров дают основание предположить, что слишком агрессивное снижение уровня АД у пациентов с РАГ и выраженным поражением органов-мишеней может спровоцировать повреждение сосудистой стенки, возникновение гипоперфузии клубочков почек, что в свою очередь может увеличить сердечно-сосудистый риск.

Таблица 3 – Изменение функции почек по данным стандартных маркеров в зависимости от степени снижения уровня артериального давления у пациентов после ренальной денервации

АД	Группа 1	Группа 2	Группа 3	р
Δ ССАДс	↑ Креатинин через 6 мес			
	80 (74-81) n=5	88,2 (83,4-93,0) n=9	121 (103-142) n=8	F=61,987; p=0,004
Δ ЦАДд	↑ Креатинин через 6 мес			
	72,2 (61,0-83,4) n=4	81,0 (70,0-103,0) n=11	131,5 (121,0-142,0) n=7	F=23,476; p=0,01
Δ ССАДд	↓ СКФ_СКД-ЕРІ через 2 года			
	85,5 (72-107) n=8	66,5 (43-120) n=9	47,5 (45-50) n=5	F=5,819; p=0,02
<p>Примечание – Значения представлены в виде медианы с указанием минимального и максимального значений; Δ ССАДс – изменение уровня среднесуточного систолического артериального давления; Δ ЦАДс – изменение уровня центрального аортального систолического давления; Δ ССАДд – изменение уровня среднесуточного диастолического артериального давления; ↓СКФ_СКД-ЕРІ – снижение скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ с учетом уровня креатинина крови.</p>				

Таблица 4 – Изменение функции почек по данным новых биомаркеров в зависимости от степени снижения уровня артериального давления у пациентов после ренальной денервации

АД	Группа 1	Группа 2	Группа 3	р
Δ ССАДс	↑ CysC через 3 мес			
	0,83 (0,75;1,06) n=4	0,89 (0,68;1,37) n=12	1,32 (0,95;1,39) n=6	F=2,882; p=0,04
	↓ СКФ_СКД-ЕРІ_CysC_Cr через 6 мес			
	74 (73-79) n=5	90,0 (67-106) n=8	55 (53-77) n=9	F=48,998; p=0,02
Δ ЦАДс	↑ CysC через 6 мес			
	0,92 (0,85;1,28) n=4	0,89 (0,70;1,03) n=11	1,3 (1,22;1,39) n=7	F=6,156; p=0,01
Δ ОфАДд	↑ КІМ-1 через 3 мес			
	2,12 (0,28-4,16) n=4	1,66 (0,13-2,76) n=12	4,43 (3,74-5,12) n=6	F=3,663; p=0,03
	↑ L-FABP через 6 мес			
	2680,4 (2320,0-5593,6) n=5	720,0 (52,4-3320,8) n=10	7015,6 (4235,6-10803,8) n=7	F=12,103; p=0,002
<p>Примечание – Значения представлены в виде медианы с указанием минимального и максимального значений; Δ ССАДс – изменение уровня среднесуточного систолического артериального давления; Δ ЦАДс – изменение уровня центрального аортального систолического давления; Δ офАДд – изменение уровня «офисного» диастолического артериального давления; ↑CysC – повышение уровня цистатина С крови; ↓СКФ_СКД-ЕРІ_CysC_Cr – снижение скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ с учетом уровня цистатина С и креатинина крови.</p>				

ВЫВОДЫ

1. Сывороточный уровень цистатина С значимо выше у пациентов с артериальной гипертензией по сравнению со здоровыми добровольцами. Значимого повышения уровня NGAL, L-FABP и КІМ-1 мочи у пациентов с артериальной гипертензией по сравнению со здоровыми лицами не

происходит.

2. Уровень сывороточного цистатина С и L-FABP мочи повышаются уже у пациентов с АГ 1 и 2 степени и являются наиболее ранними показателями поражения почек при гипертензивной нефропатии, значимо нарастая с увеличением степени тяжести артериальной гипертензии. Цистатин С, являясь эндогенным маркером расчетной скорости клубочковой фильтрации, также может быть использован для уточнения стадии хронической болезни почек при гипертензивной нефропатии. Уровень L-FABP в моче отражает тяжесть тубулоинтерстициального повреждения почечной ткани у пациентов с артериальной гипертензией.
3. Сывороточный уровень цистатина С крови и уровень L-FABP в моче являются косвенными показателями повышенной системной и внутривисочечной сосудистой жесткости у пациентов с артериальной гипертензией различной степени тяжести вследствие повышенного уровня артериального давления. Несмотря на отсутствие повышения концентрации уровня NGAL и KIM-1 в моче в зависимости от степени тяжести артериальной гипертензии, данные биомаркеры также являются показателями уже существующей хронической болезни почек и отражают тяжесть сосудистых изменений у пациентов с тяжелой и резистентной артериальной гипертензией уже при наличии серьезных изменений почечной ткани.
4. У пациентов с резистентной артериальной гипертензией после выполнения процедуры ренальной денервации наблюдается выраженный антигипертензивный эффект по данным офисных измерений, суточного мониторинга уровня артериального давления и центрального аортального давления, а также улучшение показателей сосудистой жесткости в течение первого полугодия наблюдения. К концу двухлетнего периода наблюдения у данных пациентов несколько ослабевает выраженность антигипертензивного эффекта, а также происходит нарастание средних значений показателей сосудистой жесткости и прогрессивное ухудшение эндотелиальной функции.
5. Несмотря на то, что в общей группе пациентов, прошедших процедуру ренальной денервации, не наблюдалось статистически значимых признаков повреждения почек по данным показателей внутривисочечного сосудистого сопротивления и исследуемым биомаркерам, у данных пациентов происходит нарастание уровня креатинина крови, прогрессивное нарастание уровня цистатина С сыворотки крови и уровня L-FABP в моче в течение двухлетнего периода наблюдения и статистически значимое увеличение уровня KIM-1 в моче в течение 1 года наблюдения. Несмотря на разнонаправленную динамику значений скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной как по уровню цистатина С так и по уровню креатинина крови, к концу 2-х летнего периода наблюдения значения скорости клубочковой фильтрации остаются ниже исходного уровня.
6. Повышение всех исследуемых биомаркеров, снижение скорости клубочковой фильтрации и снижение показателя индекса реактивной гиперемии у пациентов с резистентной артериальной гипертензией после выполнения ренальной денервации может быть связано с резким и агрессивным снижением уровня артериального давления, которое наблюдается в течение первого полугодия наблюдения, с возникновением так называемого феномена J-образной кривой в отношении почек, что может спровоцировать увеличение сердечно-сосудистого риска и требует проведения дальнейших исследований, посвященных изменению почечной гемодинамики после процедуры в сравнении с контрольной группой.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение цистатина С в сыворотке крови и уровня L-FABP в моче, расчет скорости клубочковой фильтрации не только по уровню креатинина крови, но и по уровню цистатина С, рекомендовано на доклиническом этапе поражения почек при артериальной гипертензии для разработки диагностических алгоритмов гипертензивной нефропатии.
2. Определение уровня NGAL и KIM-1 в моче рекомендовано для оценки тяжести повреждения органов-мишеней у пациентов с тяжелой и резистентной артериальной гипертензией с уже существующей гипертензивной нефропатией.
3. Рекомендовано использование сывороточного цистатина С, уровня L-FABP и KIM-1 в моче в качестве оценки состояния почек до и после процедуры ренальной денервации для формирования более четких критериев отбора пациентов для выполнения ренальной денервации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Миронова, С.А. Поражение почек при артериальной гипертензии: можем ли мы доверять старым маркерам? / С.А. Миронова, Н.Э. Звартау, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 6. – С. 536-550.
2. Миронова, С.А. Маркеры поражения почек у больных артериальной гипертензией: новые против старых / С.А. Миронова, Ю.С. Юдина, М.В. Ионов, Н.Г. Авдонина, И.В. Емельянов, Е.Ю. Васильева, Н.Э. Звартау, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 223-236.
3. Миронова, С.А. Взаимосвязь новых маркеров поражения почек и состояния сосудов у больных артериальной гипертензией / С.А. Миронова, Ю.С. Юдина, М.В. Ионов, Н.Г. Авдонина, И.В. Емельянов, Е.Ю. Васильева, Н.Э. Китаева, Е.А. Звартау, А.О. Конради // Рос. кардиол. журн. – 2019. – № 1. – С. 44-51.
4. Панарина, С.А. Отдаленные эффекты после проведения ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией: безопасность в отношении функции почек / С.А. Панарина, Ю.С. Юдина, М.В. Ионов, Н.Г. Авдонина, И.В. Емельянов, Е.Ю. Васильева, Н.Э. Китаева, Д.А. Зверев, Е.А. Звартау, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 1. – С. 94-106.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АДд	– диастолическое артериальное давление
АДс	– систолическое артериальное давление
АУ	– альбуминурия
ИА	– индекс аугментации
ИМТ	– индекс массы тела
ИР	– индекс резистентности
ИРГ	– индекс реактивной гиперемии
кфСРПВ	– каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны
ОПП	– острое почечное повреждение
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РАГ	– резистентная артериальная гипертензия
РД	– ренальная денервация
РЧА	– радиочастотная абляция
ПИ	– пульсационный индекс
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СКФ_SKD-EPI	– скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле SKD-EPI с учетом уровня креатинина крови
СКФ_SKD-EPI_CysC	– скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле SKD-EPI с учетом уровня цистатина С крови
СКФ_SKD-EPI_CysC_Cr	– скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле SKD-EPI с учетом уровня цистатина С и креатинина крови
СМАД	– суточное мониторирование артериального давления
УЗДГ	– ультразвуковая доплерография
ХБП	– хроническая болезнь почек
ЦАД	– центральное аортальное давление
ЦАДд	– центральное аортальное диастолическое давление
ЦАДс	– центральное аортальное систолическое давление
ЭД	– эндотелиальная дисфункция
КИМ-1	– kidney injury molecule-1 (молекула почечного повреждения)
L-FABP	– liver fatty acid-binding protein (печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты)
NGAL	– neutrophil gelatinase-associated lipocalin (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов)