

Дистальная ренальная денервация: возможности кардиопротекции у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Ситкова Е. С., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Фальковская А. Ю., Личикаки В. А., Зюбанова И. В., Баев А. Е., Рябова Т. Р., Мочула О. В., Усов В. Ю.

Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. Томск, Россия

Цель. Изучить эффективность применения анатомически оптимизированного метода дистальной ренальной денервации (РДН) в сравнении со стандартным методом данного вмешательства для коррекции миокардиального повреждения и гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В рамках рандомизированного двойного слепого исследования эффективности и безопасности дистальной РДН для лечения резистентной АГ в сравнении с традиционным способом этого вмешательства в общем стволе почечной артерии (ClinicalTrials.gov NCT02667912) у части пациентов: 16 — из группы дистальной и 10 — из группы стандартной РДН, в дополнение к основному протоколу обследования, включавшему в т.ч. суточное мониторирование артериального давления (АД) исходно и через 12 мес. после вмешательства, была выполнена магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным контрастированием для определения массы миокарда ЛЖ и объема повреждения миокарда (суммарный объем включения контраста на отсроченных изображениях), не связанного с коронарным атеросклерозом. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Закончили настоящее исследование 24 пациента.

Результаты. Через 12 мес. среднесуточное АД статистически значимо снизилось как после дистальной РДН — со $167,2 \pm 28,5/93,2 \pm 19,3$ до $147,0 \pm 13,7/81,5 \pm 9,3$ мм рт.ст., систолическое/диастолическое АД, соответственно ($p < 0,05$); так и после стандартного способа вмешательства — со $157,5 \pm 22,5/90,6 \pm 23,9$ до $139,9 \pm 17,7/80,0 \pm 16,7$ ($p < 0,05$). Также в обоих случаях выявлена тенденция к снижению массы мио-

карда ЛЖ: с $252,6 \pm 85,2$ до $221,0 \pm 60,3$ г ($p = 0,096$) после дистальной РДН; и с $214,3 \pm 54,1$ до $186,4 \pm 48,1$ г ($p = 0,071$) после стандартного способа вмешательства. В противоположность этому объем повреждения миокарда снизился только после дистальной РДН: с $2,33 \pm 1,33$ до $1,35 \pm 0,67$ см³ ($p = 0,02$), и не изменился после стандартной РДН.

Заключение. В сравнении со стандартным способом вмешательства дистальная РДН у пациентов с резистентной АГ оказывает дополнительный кардиопротективный эффект — уменьшение объема повреждения миокарда ЛЖ.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, повреждение миокарда, гипертрофия левого желудочка, дистальная ренальная денервация, регресс.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 05/02-2019

Рецензия получена 04/04-2019

Принята к публикации 18/04-2019



Для цитирования: Ситкова Е. С., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Фальковская А. Ю., Личикаки В. А., Зюбанова И. В., Баев А. Е., Рябова Т. Р., Мочула О. В., Усов В. Ю. Дистальная ренальная денервация: возможности кардиопротекции у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2225. doi:10.15829/1728-8800-2019-2225.

Distal renal denervation: cardioprotection in patients with resistant hypertension

Sitkova E. S., Mordovin V. F., Pekarsky S. E., Ripp T. M., Falkovskaya A. Yu., Lichikaki V. A., Zybanova I. V., Baev A. E., Ryabova T. R., Mochula O. V., Usov V. Yu.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia

Aim. To study the effectiveness of using the anatomically optimized distal renal denervation (RDN) in comparison with the standard approach for reducing myocardial damage and left ventricular (LV) hypertrophy in patients with resistant hypertension (HTN).

Material and methods. The randomized double-blind study of the efficacy and safety of distal RDN compared to conventional main

renal artery intervention (ClinicalTrials.gov NCT02667912) for the treatment of resistant HTN included 26 patients. All patients were divided into two groups: group 1 (n=16) — distal RDN, group 2 (n=10) — conventional RDN. In addition to 24-hour blood pressure (BP) monitoring, initially and 12 months after the intervention, contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging was performed

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: chekruzkhova@mail.ru

Тел.: +7 (3822) 55-81-22

[Ситкова Е. С. — к.м.н., н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-0988-3642, Мордовин В. Ф. — д.м.н., профессор, руководитель отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-2238-4573, Пекарский С. Е. — д.м.н., в.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-4008-4021, Рипп Т. М. — д.м.н., в.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0001-5898-0361, Фальковская А. Ю. — к.м.н., с.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-5638-3034, Личикаки В. А. — к.м.н., н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-4066-869X, Зюбанова И. В. — к.м.н., м.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0001-6995-9875, Баев А. Е. — к.м.н., зав. отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-8163-1618, Рябова Т. Р. — к.м.н., н.с. отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-8573-5695, Мочула О. В. — к.м.н., м.н.с. отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-0002-7502-7502, Усов В. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-0001-7978-5514].

to determine the left ventricular mass and non-coronary myocardial damage area. All patients signed informed consent. Twenty-four patients completed the present study.

Results. After 12 months, the mean 24-hour BP significantly decreased after both distal RDN (from $167,2 \pm 28,5/93,2 \pm 19,3$ to $147,0 \pm 13,7/81,5 \pm 9,3$ mm Hg ($p < 0,05$)) and conventional RDN (from $157,5 \pm 22,5/90,6 \pm 23,9$ to $139,9 \pm 17,7/80,0 \pm 16,7$ ($p < 0,05$)). Also in both cases, a trend to LV mass decrease was revealed: from $252,6 \pm 85,2$ to $221,0 \pm 60,3$ gm ($p = 0,096$) after the distal RDN; from $214,3 \pm 54,1$ to $186,4 \pm 48,1$ gm ($p = 0,071$) after the conventional RDN. In contrast, the myocardial damage area decreased only after distal RDN (from $2,33 \pm 1,33$ to $1,35 \pm 0,67$ cm² ($p = 0,02$)) and did not change after conventional RDN.

Conclusion. In comparison with the conventional main renal artery intervention, distal RDN in patients with resistant HTN has an additional cardioprotective effect — a decrease in LV myocardial damage area.

Key words: resistant hypertension, myocardial damage, left ventricular hypertrophy, distal renal denervation, regression.

Relationships and Activities: not.

Sitkova E. S.* ORCID: 0000-0002-0988-3642, Mordovin V. F. ORCID: 0000-0002-2238-4573, Pekarsky S. E. ORCID: 0000-0002-4008-4021, Ripp T. M. ORCID: 0000-0001-5898-0361, Falkovskaya A. Yu. ORCID: 0000-0002-5638-3034, Lichikaki V. A. ORCID: 0000-0003-4066-869X, Zyubanova I. V. ORCID: 0000-0001-6995-9875, Baev A. E. ORCID: 0000-0002-8163-1618, Ryabova T. R. ORCID: 0000-0001-8573-5695, Mochula O. V. ORCID: 0000-0002-7502-7502, Usov V. Yu. ORCID: 0000-0001-7978-5514.

*Corresponding author: chekruzhova@mail.ru

Received: 05/02-2019

Revision Received: 04/04-2019

Accepted: 18/04-2019

For citation: Sitkova E. S., Mordovin V. F., Pekarsky S. E., Ripp T. M., Falkovskaya A. Yu., Lichikaki V. A., Zyubanova I. V., Baev A. E., Ryabova T. R., Mochula O. V., Usov V. Yu. Distal renal denervation: cardioprotection in patients with resistant hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2225. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-2225.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое АД, ЛЖ — левый желудочек, ММ ЛЖ — масса миокарда левого желудочка, МРТ — магнитно-резонансная томография, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РДН — ренальная денервация, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД — систолическое АД, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СМАД — суточное мониторирование АД.

Введение

В настоящее время, несмотря на широкий спектр антигипертензивных препаратов, представленных на фармакологическом рынке, распространенность артериальной гипертензии (АГ) остается стабильно высокой, а эффективность достижения целевого уровня артериального давления (АД) — неудовлетворительно низкой на территории России. Потенциал дальнейшего развития фармакотерапии АГ сегодня фактически исчерпан, требуется поиск новых немедикаментозных подходов к терапии этого заболевания. В последние десятилетия в кардиологии, и не только, активно развиваются технологии эндоваскулярного лечения — новое направление немедикаментозной терапии, использующее самые последние достижения научно-технического прогресса. Приложением такого подхода для АГ стала ренальная денервация (РДН) — мини-инвазивное рентгенохирургическое вмешательство на симпатической системе почек, нейтрализующее симпатические механизмы повышения АД.

Первые испытания метода продемонстрировали значительный антигипертензивный, кардиопротективный и плейотропные эффекты лечения [1, 2], дальнейшие исследования показали значительную вариабельность и плохую предсказуемость этих эффектов [3, 4]. Резюмирующий консенсус по результатам клинических исследований был представлен на Европейском конгрессе по АГ в Барселоне в 2018г и опубликован в обновленных Европейских рекомендациях [5], где рутинное использование метода РДН для лечения резистентной АГ

получило IIIb класс рекомендаций к использованию в клинической практике.

Неоднозначные результаты испытаний РДН стимулировали поиск различных способов повышения эффективности этого вмешательства, из которых свою эффективность в настоящее время доказали только два — совершенствование дизайна устройств с целью обеспечения гарантированного прижатия электродов по всей окружности артерии и анатомическая оптимизация вмешательства с перераспределением воздействия в сегментарные ветви почечной артерии, где почечные нервы максимально концентрируются вокруг почечных сосудов и наиболее доступны для воздействия. Успешную реализацию первого подхода представляет собой устройство Symplicity Spyral, обеспечивающее равномерное прижатие 4-х электродов по спирали к стенке артерии. Второй подход был предложен в НИИ кардиологии г. Томска, где был разработан оригинальный метод дистальной РДН, включающий глубокую интубацию почечной артерии проводниковым катетером, обеспечивающую стабилизацию активной части в просвете артерии, алгоритм пространственного расположения воздействий в зависимости от дистальной анатомии почечной артерии и рациональную программу анестезии. По результатам рандомизированного двойного слепого исследования с параллельными группами была продемонстрирована значительно более высокая эффективность и сравнимая безопасность анатомически оптимизированного метода дистальной РДН в сравнении с традиционной методикой абляции

в стволе почечной артерии [6]. Использование обоих подходов в исследовании Spyrat HTN OFF-Med (Global Clinical Study of Renal Denervation With the Symplicity Spyrat™ Multi-electrode Renal Denervation System in Patients With Uncontrolled Hypertension in the Absence of Antihypertensive Medications) позволило убедительно продемонстрировать более высокую эффективность РДН в сравнении с sham-контролем у пациентов без медикаментозной терапии [7].

Одним из направлений, вызывающих не меньший интерес, чем основной антигипертензивный эффект вмешательства, является возможность коррекции кардиальных изменений у пациентов с резистентной АГ ввиду крайне высокой их распространенности и связанных с ними тяжелыми, в т.ч. фатальными осложнениями. Влияние традиционной методики абляции на степень выраженности изменений миокарда изучалась в ряде исследований, в то время как о возможности их коррекции с использованием анатомически оптимизированной методики РДН пока не было известно.

Целью представленного исследования стало изучение эффективности анатомически оптимизированного метода дистальной РДН в сегментарных ветвях почечной артерии для коррекции миокардиального повреждения и гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов с резистентной АГ в сравнении со стандартным способом вмешательства в общем стволе.

Материал и методы

Исследование было выполнено как часть более крупного исследовательского проекта — рандомизированного, двойного слепого исследования эффективности дистальной РДН для лечения резистентной АГ в сравнении с традиционным вмешательством в общем стволе почечной артерии (ClinicalTrials.gov NCT02667912) в полном соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации, соответствующими международными и национальными стандартами проведения клинических исследований. Проведение исследования было одобрено Комитетом по Биомедицинской этике НИИ кардиологии г. Томска. Протокол исследования был опубликован ранее. Исходную популяцию составили пациенты, направляемые в НИИ кардиологии г. Томска в связи с неэффективностью амбулаторного лечения. После расширенного клинико-инструментального обследования пациенты, соответствующие критериям истинно-резистентной АГ и давшие письменное информированное согласие, включались в исследование.

Критерии включения:

- мужчины и женщины 18-80 лет;
- АД $\geq 160/100$ мм рт.ст. при терапии в течение не менее 3 мес. ≥ 3 антигипертензивными препаратами с включением диуретика;
- письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- симптоматическая АГ;
- суточное систолическое АД < 135 мм рт.ст.;
- патология почечных артерий, технически несоместимая с выполнением РДН;
- тяжелая сопутствующая патология, сопряженная с высоким риском осложнений вмешательства;
- расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (MDRD) < 30 мл/мин/м².

После ангиографической оценки анатомических критериев исключения (отсутствие патологии почечных артерий) пациентов непосредственно в рентгеноперационной рандомизировали в соотношении 1:1 на 2 группы: I группа традиционной РДН в стволе почечных артерий; II — дистальной РДН в сегментарных ветвях почечных артерий в соответствии с простой нестратифицированной, рандомизационной последовательностью, полученной с помощью компьютерной генерации случайных чисел. Всего были включены 55 чел. Протокол исследования и клиническая характеристика групп пациентов представлены в ранее опубликованной работе [6].

Двадцати шести пациентам — 10-ти из группы традиционной и 16-ти из группы дистальной РДН, в дополнение к основному протоколу исследования, включавшему, помимо прочего, суточное мониторирование АД (СМАД), была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с отсроченным контрастированием исходно и через 12 мес. после РДН. Сравнительная клиническая характеристика групп больных приведена в таблице 1.

24 человека завершили исследование в соответствии с протоколом, 2 пациента умерли в течение периода наблюдения: 1 — от причин, не связанных с основным заболеванием, 1 — от острого геморрагического инсульта.

Среднее количество антигипертензивных препаратов, принимаемых при включении в исследование, в сравниваемых группах было сопоставимо — $3,9 \pm 0,7$ и $3,7 \pm 1,0$ ($p=0,61$), диуретики применялись в 100% случаев. К концу периода наблюдения количество принимаемых препаратов в группах не изменилось — $3,9 \pm 0,9$ ($p=0,97$) для традиционной РДН и $3,67 \pm 0,78$ ($p=0,34$) для дистальной РДН. Состав используемых препаратов изменился незначительно в группе дистальной РДН, за исключением альфа-адреноблокаторов (таблица 2), без изменений структуры терапии в группе сравнения.

Исключение коронарного атеросклероза выполнено с использованием инвазивной коронароангиографии по стандартной методике на установке Axiom Artis Interventional Lab фирмы Siemens (отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения) или неинвазивной мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий с использованием гибридного однофотонного эмиссионного и рентгеновского компьютерного томографа Discovery NM/CT570C (GE Healthcare, США).

РДН выполняли в условиях рентгеноперационной феморальной доступом с предварительной ангиографией почечных артерий для исключения анатомических особенностей и патологии, служащих критериями исключения из исследования. Использовались катетеры Symplicity Flex с диаметром концевой электроды 4F, продолжительность воздействия была 2 мин, мощность — 8 Вт в автоматическом режиме контроля температуры концевой элект-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Проксимальная РДН, n (%), M±SD	Дистальная РДН, n (%), M±SD
Всего больных, n	10	16
Мужчины/женщины, n (%)	4/6 (40/60)	8/8 (50/50)
Возраст, годы	59,5±5,7	55,1±7,8
24-ч САД/ДАД, мм рт.ст.	157,5±22,5/90,6±23,9	167,1±29,5/93,1±19,9
СД 2 типа, n (%)	4 (40)	6 (37,5)
Дислипидемия, n (%)	10 (100)	15 (93,8)
Курение, n (%)	3 (30)	6 (37,5)
Стаж АГ, годы	22,7±9,3	21,9±11,9
ИМТ, кг/м ²	34,0±6,1	34,5±5,4
Количество РЧ-аппликаций	12,7±1,7	14,0±1,8
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	70,02±15,6	82,6±15,9*
Количество принимаемых препаратов	3,9±0,7	3,7±1,0
• Бета-блокаторы, %	90	53,3
• Диуретики, %	100	100
• ИАПФ, %	50	73,3
• АК, %	90	86,7
• АРА, %	40	26,7
• Альфа-адреноблокаторы, %	20	26,7
• Центрального действия, %	30	6,7
• Антагонисты альдостерона, %	20	26,7
ММ ЛЖ, г	218,6±49,5	262,3±78,9
Объем включения контраста в миокард, см ³	2,25±1,66	2,47±1,31

Примечание: * — $p < 0,05$. СД — сахарный диабет, ИМТ — индекс массы тела, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АК — антагонисты кальция, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Таблица 2

Структура антигипертензивной терапии в динамике наблюдения пациентов группы проксимальной и дистальной РДН

Показатель	Проксимальная РДН		Дистальная РДН	
	До РДН, %	12 мес., %	До РДН, %	12 мес., %
Бета-блокаторы	90	80	53,3	40
Диуретики	100	100	100	100
ИАПФ	50	60	73,3	69,2
АК	90	90	86,7	76,9
АРА	40	40	26,7	30,7
Альфа-адреноблокаторы	20	10	26,7	0*
Центрального действия	30	10	6,7	0
Антагонисты альдостерона	20	30	26,7	30,7

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением в данной группе. ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АК — антагонисты кальция, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II.

трода (целевая температура 70° C). За период наблюдения осложнений, связанных с процедурой РДН зарегистрировано не было.

СМАД выполнено при помощи системы АВРМ-04 (Meditech, Венгрия). Для анализа отбирались записи, в которых успешными были не менее 80% измерений. Анализируются значения суточного систолического и диастолического АД (САД и ДАД).

МРТ сердца с отсроченным контрастированием выполнена с использованием высокопольного томографа Toshiba Vantage Titan 1,5T MRI System (Япония). В качестве контраста применен гадолиний-содержащий препарат — Гадовист в дозировке 0,1 мл/кг массы тела. Выполнялось исследование в T1-, T2-взвешенных режимах, ки-

но-МРТ, а также контрастированная МРТ в режиме “Инверсия с восстановлением” с синхронизацией по дыханию и ЭКГ на конец диастолы по длинной и короткой осям ЛЖ до и через 8-15 мин после болюсного внутривенного введения контрастного препарата. Объем повреждения оценивали как суммарное включение контраста в стенку миокарда ЛЖ на отсроченных изображениях. Также определяли массу миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA ver. 10.0 for Windows. Для сравнительного анализа непрерывных переменных использовали Т-критерий Стьюдента. При анализе переменных, принимающих дискретные значения, использовали критерий χ^2 .

Таблица 3

Показатели кровотока в почечных артериях по данным доплер-флоуметрии в группе дистальной РДН

Показатель	До РДН, М±SD	Через 12 мес., М±SD	p
Ствол правой почечной артерии:			
-V _{max} , см/сек	93,6±20,3	92,2±23,3	0,82
-V _{min} , см/сек	26,3±7,9	27,6±6,2	0,49
Сегментарные ветви правой почечной артерии:			
-V _{max} , см/сек	45,2±9,3	48,5±13,8	0,13
-V _{min} , см/сек	14,9±3,3	17,4±5,5	0,13
Ствол левой почечной артерии:			
-V _{max} , см/сек	88,5±22,0	86,4±15,3	0,74
-V _{min} , см/сек	24,7±5,7	26,1±5,0	0,49
Сегментарные ветви левой почечной артерии:			
-V _{max} , см/сек	43,9±9,7	46,3±11,8	0,52
-V _{min} , см/сек	15,5±3,7	16,4±4,4	0,36

Примечание: V_{max} — максимальная скорость кровотока, V_{min} — минимальная скорость кровотока.

Таблица 4

Показатели кровотока в почечных артериях по данным доплер-флоуметрии в группе традиционной РДН

Показатель	До РДН, М±SD	Через 12 мес., М±SD	p
Ствол правой почечной артерии:			
-V _{max} , см/сек	81,1±30,5	87,7±28,8	0,25
-V _{min} , см/сек	26,2±5,3	27,8±9,4	0,55
Сегментарные ветви правой почечной артерии:			
-V _{max} , см/сек	44,6±11,9	48,1±7,6	0,46
-V _{min} , см/сек	16,3±3,6	18,3±5,0	0,36
Ствол левой почечной артерии:			
-V _{max} , см/сек	77,0±25,0	88,7±27,3	0,14
-V _{min} , см/сек	24,5±7,1	29,0±10,3	0,18
Сегментарные ветви левой почечной артерии:			
-V _{max} , см/сек	42,3±10,4	47,0±9,4	0,19
-V _{min} , см/сек	15,3±3,0	17,0±3,7	0,28

Примечание: V_{max} — максимальная скорость кровотока, V_{min} — минимальная скорость кровотока.

Различия величин оценивали как значимые при p<0,05. Данные представлены в виде M±sd, где M — среднее арифметическое значение, SD — стандартное отклонение. Соответствие выборочного распределения нормальному закону проверяли при помощи теста Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса.

Результаты

Сравнимые группы были сопоставимы по основным клиническим показателям, за исключением СКФ. При этом значения клиренса креатинина в обеих группах были в пределах нормы.

Антигипертензивные эффекты традиционной и дистальной РДН через 12 мес. наблюдения были статистически значимы в обеих группах и существенно не различались (рисунок 1): среднесуточное АД статистически значимо снизилось после дистальной РДН со 167,2±28,5/93,2±19,3 до 147,0±13,7/81,5±9,3 мм рт.ст. (p<0,05 для САД и ДАД), после стандартного способа вмешательства со 157,5±22,5/90,6±23,9 до 139,9±17,7/80,0±16,7 мм рт.ст. (p<0,05 для САД и ДАД).

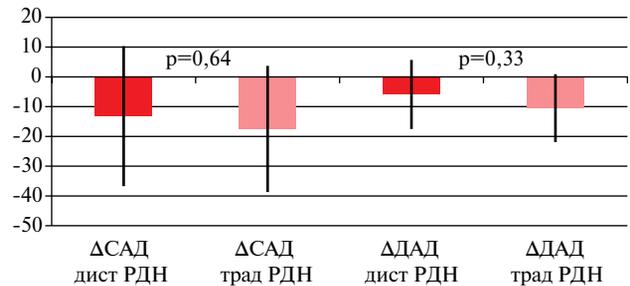


Рис. 1 Динамика среднесуточного АД при использовании дистальной и традиционной РДН через 12 мес.

В обеих группах наблюдалась выраженная тенденция к регрессу ГЛЖ по данным МРТ: после дистальной РДН ММ ЛЖ снизилась с 252,6±85,2 до 221,0±60,3 г (p=0,096), положительная динамика ММ ЛЖ (Δ>0) через 12 мес. выявлена у 64,2% больных; после традиционной РДН — с 214,3±54,1 до 186,4±48,1 г (p=0,071), положительная динамика документирована у 60%.

По результатам МРТ сердца с отсроченным контрастированием миокардиальное повреждение, не связанное с коронарным атеросклерозом, выявлено у 100% больных обеих групп, однако в отличие от АД и ММ ЛЖ статистически значимо снижалось через 12 мес. только после дистальной РДН с $2,33 \pm 1,33$ до $1,35 \pm 0,67$ см³ ($p=0,02$), в то время как в группе стандартного вмешательства в общем стволе почечной артерии статистически значимых различий между исходными значениями до вмешательства и значениями через 12 мес. наблюдения не было выявлено — $1,76 \pm 0,98$ и $1,26 \pm 0,97$ см³, соответственно ($p=0,48$).

Значительных изменений функции почек за период наблюдения по данным расчетной СКФ (рСКФ) по формуле MDRD не отмечено ни в одной из групп: после дистальной РДН рСКФ снизилась с $82,6 \pm 15,9$ до $76,4 \pm 12,5$ мл/мин/м² ($p=0,103$); после традиционной — с $70,02 \pm 15,6$ до $69,8 \pm 17,1$ мл/мин/1,73 м² ($p=0,94$). Максимальные и минимальные скоростные показатели кровотока в стволе почечных артерий, а также сегментарных ветвях, по данным ультразвуковой Допплер-флоуметрии, остались на прежнем уровне после применения традиционной и дистальной РДН (таблица 3 и 4).

Обсуждение

При АГ включение контраста в миокард на отсроченных МР-изображениях имеет крайне высокую распространенность и при отсутствии статистически значимой зависимости от степени выраженности ГЛЖ большую частоту среди пациентов с высоким индексом ММ ЛЖ [8], а также самостоятельную прогностическую значимость в повышении риска внезапной сердечной смерти и застойной сердечной недостаточности [9]. Патологической основой этого МРТ-феномена является формирование зон повреждения и фиброза, обусловленного активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), компонентов сосудистого фиброза, относительной коронарной недостаточностью в условиях объемной перегрузки и непрерывно растущей миокардиальной массы, приводящей к формированию зон ишемии. Имеются данные о возможности медикаментозной коррекции этих изменений путем включения в терапию групп препаратов, подавляющих активность РААС. Клиническое значение выявления подобных изменений у пациентов с резистентной АГкратно выше ввиду крайне высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Неудовлетворительные показатели контроля АД свидетельствуют о сохранении гемодинамической нагрузки на миокард и условий для развития его повреждения. Распространенность ГЛЖ среди пациентов с резистентной АГ составляет, по данным ряда авторов, от 55% до 91%, что обуславливает повы-

шение риска нежелательных исходов в 2-4 раза по сравнению с пациентами без ГЛЖ.

Метод РДН, претерпевший за последнее десятилетие применения в клинической практике “взлеты” и “падения”, продолжает активно изучаться. Перспективы его дальнейшего использования связаны с усовершенствованием самой техники вмешательства. В противоположность имевшимся ранее представлениям о большем скоплении нервных окончаний в проксимальной части артерии [10], активное изучение за последнее 10-летие анатомии почечного сплетения, в т.ч. по данным аутопсии, выявило веерообразную его форму с широким основанием у аорты и вершиной, сходящейся к воротам почки, так, что симпатические нервные волокна максимально концентрируются вокруг дистальной части почечных артерий — ее сегментарных ветвей [11, 12]. Очевидно, что воздействие в проксимальной и средней частях артерии, используемое в ранних исследованиях, не оказывало существенного влияния на почечное сплетение и не могло повлечь за собой адекватный, ожидаемый эффект вмешательства. В исследованиях, посвященных сравнительному анализу дистальной абляции со стандартной методикой, зарегистрирован лучший регресс не только АД [6], но и почечного норэпинефрин спил-овера и плотности аксонов коркового слоя почек свиней [13, 14], что может служить свидетельством полноты деструкции нервных волокон при дистальном воздействии. Все это предполагает также более мощный кардиопротективный эффект дистальной РДН, что и стало гипотезой в настоящем исследовании. При сопоставимой тенденции к регрессу ГЛЖ после обеих методик РДН, сокращение объема повреждения миокарда выявлено только после применения нового анатомически оптимизированного метода дистальной РДН, что представляет несомненный интерес и означает большую кардиопротективную эффективность дистального вмешательства.

Интересно, что дополнительный эффект сокращения объема повреждения миокарда по данным МРТ после дистальной РДН наблюдался при сопоставимом снижении АД в группах. Рациональное объяснение этого феномена заключается в том, что РДН оказывает прямое действие на активность РААС и элементы иммунновоспалительной системы, участвующие в ремоделировании миокарда. В частности, блокада эфферентных симпатических рецепторов на поверхности юктагломерулярных (ренин-секретирующих) клеток напрямую снижает секрецию ренина, а, соответственно, продукцию ангиотензина II и альдостерона. В определенном смысле дополнительный кардиопротективный эффект дистальной РДН является “лакмусовой бумажкой” большей полноты повреждающего воздействия на эфферентные симпатические нервные окончания, реализуемый посредством снижения активно-

сти системной и тканевой РААС [15], маркеров иммуновоспалительной системы [16].

В отличие от основных результатов, полученных в общем проекте, в представленном исследовании антигипертензивные эффекты дистальной и стандартной РДН были сопоставимы. Это объясняется тем фактом, что проведение МРТ с контрастированием было возможно только у части пациентов, рандомизированных в основном проекте, и эта возможность, и, соответственно, включение пациентов не были случайными. Таким образом, полученная выборка отличается от популяции основного исследования и не сохраняет полностью свойства исходной рандомизации, что и объясняет полученное расхождение результатов. Данный факт,

однако, не снижает значимость полученных результатов в отношении дополнительного кардиопротективного эффекта, а только подтверждает уникальность данного эффекта дистальной РДН.

Заключение

В сравнении со стандартным способом вмешательства дистальная РДН у пациентов с резистентной АГ оказывает дополнительный кардиопротективный эффект — уменьшение объема повреждения миокарда ЛЖ.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Sitkova ES, Mordovin VF, Pekarskii SE, et al. Blood pressure variability as a factor of better cardioprotective efficacy of renal denervation. *Siberian Medical Journal*. 2018;33(2):9-15. (In Russ.) Ситкова Е.С., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. и др. Вариабельность артериального давления как фактор лучшей кардиопротективной эффективности ренальной денервации. *Сибирский медицинский журнал*. 2018;33(2):9-15. doi:10.29001/2073-8552-2018-33-2-9-15.
2. Falkovskaya AY, Mordovin VF, Pekarskiy SE, et al. Transcatheter renal denervation in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus has beneficial effects beyond blood pressure reduction. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2014;20(2):107-12. (In Russ.) Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. и др. Дополнительные благоприятные эффекты симпатической денервации почек при лечении резистентной артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Артериальная гипертензия*. 2014;20(2):107-12. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-2-107-112.
3. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;10:1393-401. doi:10.1056/NEJMoa1402670.
4. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) investigators. Lancet*. 2015;385(9981):1957-65. doi:10.1016/S0140-6736(14)61942-5.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
6. Pekarskiy SE, Baev AE, Mordovin VF, et al. Denervation of the distal renal arterial branches vs. conventional main renal artery treatment: a randomized controlled trial for treatment of resistant hypertension. *J Hypertens*. 2017;35(2):369-75. doi:10.1097/HJH.0000000000001160.
7. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, shamcontrolled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2160-70. doi:10.1016/S0140-6736(17)32281-X.
8. Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, et al. Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling. *JACC*. 2009;53(3):284-91. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.064.
9. Laukkanen JA, Khan H, Kurl S, et al. Left Ventricular Mass and the Risk of Sudden Cardiac Death: A Population-Based Study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6):e001285. doi:10.1161/JAHA.114.001285.
10. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *JACC*. 2014;64:635-43. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.059.
11. Atherton DS, Deep NL, Mendelsohn FO. Micro-anatomy of the renal sympathetic nervous system: a human postmortem histologic study. *Clin Anat*. 2012;25(5):628-33. doi:10.1002/ca.21280.
12. Imnadze G, Balzer S, Meyer B, et al. Anatomic Patterns of Renal Arterial Sympathetic Innervation: New Aspects for Renal Denervation. *J Interv Cardiol*. 2016;29(6):594-600. doi:10.1111/joic.12343.
13. Mahfoud F, Tunev S, Ewen S, et al. Impact of lesion placement on efficacy and safety of catheter-based radiofrequency renal denervation. *JACC*. 2015;66:1766-75. doi:10.1016/j.jacc.2015.08.018.
14. Henegar JR, Zhang Y, Hata C, et al. Catheter-based radiofrequency renal denervation: location effects on renal norepinephrine. *Am J Hypertens*. 2015;28:909-14. doi:10.1093/ajh/hpu258.
15. Sharp TE, Polhemus DJ, Li Z, et al. Renal Denervation Prevents Heart Failure Progression Via Inhibition of the Renin-Angiotensin System. *JACC*. 2018;72(21):2609-21. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.2186.
16. Jiang W, Tan L, Guo Y, et al. Effect of renal denervation procedure on left ventricular hypertrophy of hypertensive rats and its mechanisms. *Acta Cir Bras*. 2012;27(11):815-20. doi:10.1590/S0102-86502012001100012.