

Эффективность радиочастотной денервации почечных артерий при заболеваниях, связанных с повышенной активностью симпатической нервной системы

Руденко Б. А., Фещенко Д. А., Васильев Д. К., Шукуров Ф. Б., Шаноян А. С., Мамедов М. Н., Драпкина О. М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия

В статье рассмотрена роль гиперактивности симпатической нервной системы в патогенезе различных патологических состояний (артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, метаболический синдром, сахарный диабет и системная воспалительная реакция). На примере крупных рандомизированных клинических исследований с использованием катетеров для радиочастотной абляции убедительно доказан антигипертензивный эффект у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. Исследования по эффективности метода дали мощный толчок к возможной немедикаментозной коррекции состояний, связанных с повышенной активностью симпатической нервной системы. Проанализированы первые экспериментальные и клинические исследования эффективности ренальной денервации в снижении активности маркеров воспаления, частоты пароксизмов фибрилляции предсердий и желудочковых нарушений ритма сердца, улучшении сократительной способности миокарда левого желудочка. Детально изучены первые клинические результаты положительного воздействия ренальной денервации на показатели углеводного

обмена (инсулинорезистентность и уровень гликемии) у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, радиочастотная абляция, денервация почечных артерий, сахарный диабет, гиперсимпатикотония.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 24/11-2021

Рецензия получена 26/11-2021

Принята к публикации 01/12-2021



Для цитирования: Руденко Б. А., Фещенко Д. А., Васильев Д. К., Шукуров Ф. Б., Шаноян А. С., Мамедов М. Н., Драпкина О. М. Эффективность радиочастотной денервации почечных артерий при заболеваниях, связанных с повышенной активностью симпатической нервной системы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3139. doi:10.15829/1728-8800-2021-3139

Effectiveness of radiofrequency renal denervation in diseases with increased sympathetic nervous system activity

Rudenko B. A., Feshchenko D. A., Vasiliev D. K., Shukurov F. B., Shanoyan A. S., Mamedov M. N., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The article discusses the role of sympathetic nervous system hyperactivity in the pathogenesis of various pathologies (hypertension, heart failure, atrial fibrillation, metabolic syndrome, diabetes and systemic inflammatory response syndrome). On the example of large randomized clinical trials using catheter-based radiofrequency ablation, the antihypertensive effect in patients with uncontrolled hypertension has been proven. The first experimental and clinical studies on the effectiveness of renal denervation in reducing the activity of inflammatory markers, the incidence of atrial fibrillation and ventricular arrhythmia episodes, and improving the left ventricular contractility. The first clinical results of the favorable effect of renal denervation on carbohydrate metabolism (insulin resistance and glycemic level) in patients with metabolic syndrome and diabetes have been studied in detail.

Keywords: hypertension, radiofrequency ablation, renal denervation, diabetes, sympathetic hyperactivity.

Relationships and Activities: none.

Rudenko B. A.* ORCID: 0000-0003-0346-9069, Feshchenko D. A. ORCID: 0000-0003-3851-4544, Vasiliev D. K. ORCID: 0000-0003-2602-5006, Shukurov F. B. ORCID: 0000-0001-7307-1502, Shanoyan A. S. ORCID: 0000-0003-3119-6758, Mamedov M. N. ORCID: 0000-0001-7131-8049, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
borisrudenko@inbox.ru

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: borisrudenko@inbox.ru

Тел.: +7 (916) 673-27-97

[Руденко Б. А.* — д.м.н., врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, руководитель отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-0346-9069, Фещенко Д. А. — м.н.с. отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, зав. операционным блоком, ORCID: 0000-0003-3851-4544, Васильев Д. К. — м.н.с. отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-2602-5006, Шукуров Ф. Б. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7307-1502, Шаноян А. С. — к.м.н., зав. отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-3119-6758, Мамедов М. Н. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории прогнозирования и коррекции сердечно-сосудистого риска, ORCID: 0000-0001-7131-8049, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Received: 24/11-2021

Revision Received: 26/11-2021

Accepted: 01/12-2021

For citation: Rudenko B. A., Feshchenko D. A., Vasiliev D. K., Shukurov F. B., Shanoyan A. S., Mamedov M. N., Drapkina O. M. Effectiveness

of radiofrequency renal denervation in diseases with increased sympathetic nervous system activity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3139. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2021-3139

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИР — инсулинорезистентность, МСНА — мышечная симпатическая нервная активность, ЛЖ — левый желудочек, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РДН — ренальная денервация, РЧА — радиочастотная абляция, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СНС — симпатическая нервная система, ФП — фибрилляция предсердий, Symplicity HTN-1 — Renal Denervation in Patients with Refractory Hypertension, Symplicity HTN-2 — Renal Denervation in Patients with Uncontrolled Hypertension, Symplicity HTN-3 — Renal Denervation in Patients with Uncontrolled Hypertension, SPYRAL HTN-ON MED — Global Clinical Study of Renal Denervation with the Symplicity Spyral™ Multi-electrode Renal Denervation System in Patients with Uncontrolled Hypertension on Standard Medical Therapy, SPYRAL HTN-OFF MED — Global Clinical Study of Renal Denervation with the Symplicity Spyral™ Multi-electrode Renal Denervation System in Patients with Uncontrolled Hypertension in the Absence of Antihypertensive Medications.

Механизмы влияния повышенной активности симпатической нервной системы (СНС) на течение сердечно-сосудистых заболеваний

Гиперактивность СНС служит пусковым механизмом развития различных патологических состояний, наиболее распространенным из которых является артериальная гипертензия (АГ). Являясь источником поражения “органов-мишеней” (сердце, почки, глазное дно и др.), гипертоническая болезнь (ГБ) сопровождается высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Наличие АГ значительно ухудшает отдаленный прогноз пациента при присоединении таких коморбидных состояний, как атеросклероз различных сосудистых бассейнов и сахарный диабет (СД) [1, 2].

Повышенная активность СНС имеет многогранный эффект воздействия на регуляцию артериального давления (АД): положительный инотропный эффект и увеличение сердечного выброса, повышение периферического сосудистого сопротивления, задержка жидкости в организме в результате активации ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и других нейрогуморальных систем [3]. В связи с этим эффективный контроль АД требует воздействия на несколько механизмов регулирования АД и назначения многокомпонентной медикаментозной терапии. Многокомпонентный характер лечения имеет свои определенные недостатки: назначение нескольких препаратов увеличивает вероятность побочных эффектов и снижает приверженность пациента к проводимому лечению.

Müller J, et al. [4] с помощью электронно-микроскопических исследований изучили паравазальную структуру почечных сосудов, в которой выявлена высокая концентрация симпатических ганглиев с содержанием афферентных и эфферентных нервных окончаний. Активация симпатических нервных окончаний и локальное высвобождение норадреналина ведет к активации РААС, задержке жидкости и дальнейшему воздействию на центральные симпатические структуры головного мозга, замыкая порочный круг АГ [5].

Интерес к немедикаментозному воздействию на АГ имеет более чем полувековую историю. Grimson KS, et al. [6] была предложена хирургическая симпа-

тэктомия торакальных и паралюмбальных ганглиев при резистентной АГ. Исследователями была отмечена положительная динамика снижения АД, тем не менее большое количество осложнений в виде дисфункции желудочно-кишечного тракта не привело к широкому распространению метода [6]. С появлением малоинвазивных методов вмешательства и, прежде всего, метода радиочастотной абляции (РЧА), интерес к коррекции клинических состояний, связанных с активацией СНС, получил новое развитие. Радиочастотное тепловое воздействие имеет селективный деструктивный эффект на симпатические нервные сплетения, оставляя при этом интактными окружающие ткани. Гистологически и функционально проведение ренальной денервации (РДН) оправдано высокой концентрацией эфферентных и афферентных симпатических нервных волокон, расположенных в адвентициальном и периваскулярном пространстве почечных артерий, а также их непосредственным участием в поддержании высокой активности СНС и РААС.

Цель обзора — систематизировать накопленные знания в области РДН, как перспективного метода лечения заболеваний, связанных с повышенной активностью СНС.

Материал и методы

Поиск литературы проводился по базам данных MEDLINE/PubMed и Google Scholar на английском языке с использованием ключевых слов “renal denervation”, “diabetes mellitus”, “insulin resistance”, “renal denervation and diabetes”, “catheter-based renal denervation” без ограничений сроков давности. Для подготовки обзора литературы использовались полнотекстовые оригинальные исследования с акцентом на поздние работы.

Применение почечной денервации в лечении АГ

Малоинвазивный характер вмешательства и патогенетический механизм воздействия на развитие АГ предопределили интерес к развитию в клинической практике РЧА (денервации) почечных артерий в начале текущего тысячелетия. Суть методики заключается в селективной деструкции паравазальных симпатических волокон радиочастотным воздействием, электрод для подачи радиочастотной

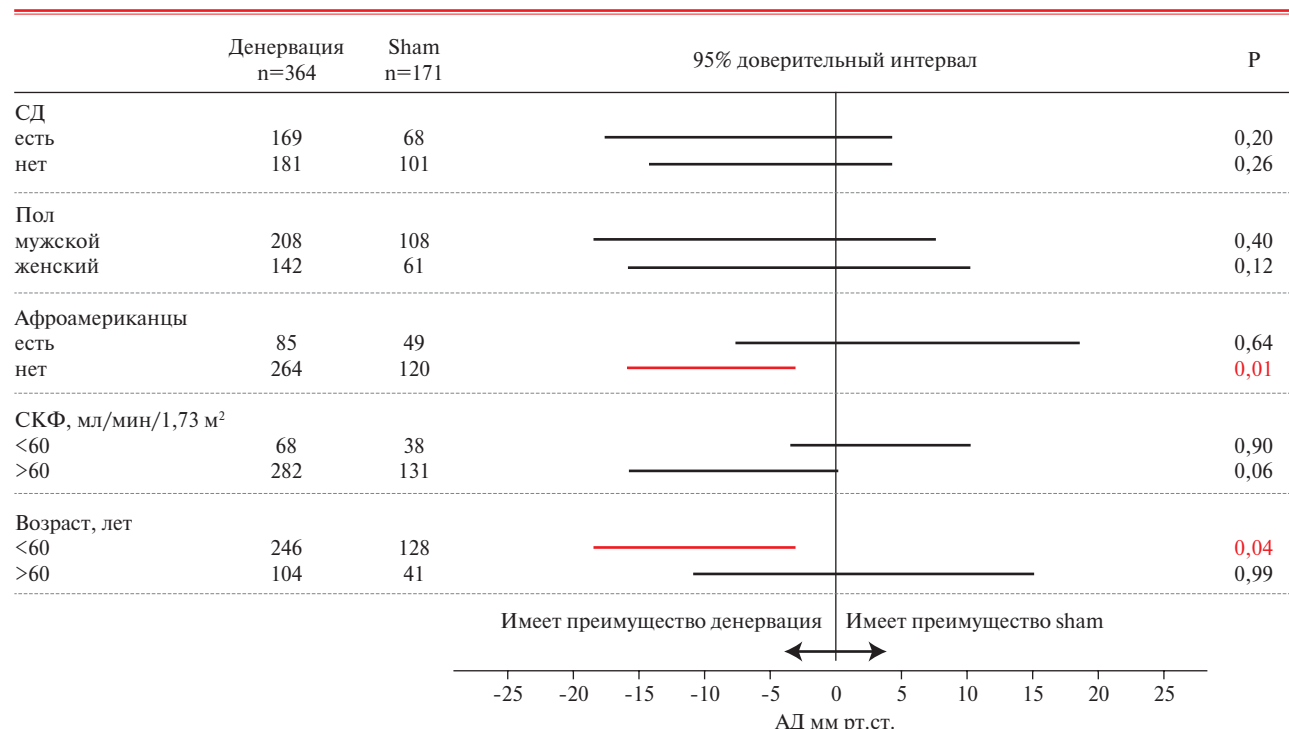


Рис. 1 Факторы, ассоциированные с гипотензивным эффектом РДН.
Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

энергии устанавливается в почечную артерию эндоваскулярным способом. Первые клинические работы [7, 8] доказали стойкий антигипертензивный эффект РЧА почечных артерий. Затем высокую эффективность вышеуказанный метод продемонстрировал в многоцентровых исследованиях Symplicity HTN-1 (Renal Denervation in Patients with Refractory Hypertension) и Symplicity HTN-2 (Renal Denervation in Patients with Uncontrolled Hypertension).

В исследовании Symplicity HTN-1 изучалась динамика АД до и после РЧА почечных артерий у 153 пациентов с резистентной АГ. Срок наблюдения — 36 мес., в конце периода наблюдения снижение систолического АД (САД) составило 33 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) — 19 мм рт.ст. ($p < 0,01$) [9]. Исследование Symplicity HTN-2 имело рандомизированный характер — 52 пациентам с резистентной АГ выполнена РЧА, 54 пациента принимали медикаментозную терапию [10]. В группе РЧА через 6 мес. после денервации отмечено достоверное снижение среднего САД на 32 мм рт.ст. и ДАД на 12 мм рт.ст. по сравнению с исходным ($p < 0,01$) при отсутствии значимых изменений этих показателей в контрольной группе. Принцип рандомизации в исследовании Symplicity HTN-3 (Renal Denervation in Patients with Uncontrolled Hypertension) отличался от предыдущих: 364 пациентам выполнена процедура РЧА, 171 пациенту — имитация процедуры (sham procedure), при которой происходила инвазивная катетеризация брюшной

аорты [11]. Первичной конечной точкой эффективности являлась величина снижения офисного САД через 6 мес., вторичной конечной точкой эффективности — величина снижения САД по результатам суточного мониторинга АД. Результаты работы оказались не столь оптимистичными по сравнению с предыдущими исследованиями: через 6 мес. в группах РДН и фиктивной процедуры отмечено снижение как офисного, так и суточного САД, при этом значимой разницы в степени снижения АД между группами выявлено не было. Подобные результаты заставили исследователей отказаться от унифицированного подхода к применению РЧА для лечения всех больных с резистентной АГ и сосредоточиться на поиске так называемых “респондеров” — пациентов, получающих наибольшей эффект от воздействия на активность СНС.

В связи с этим в исследовании Symplicity HTN-3 был проведен подгрупповой анализ результатов клинических и демографических характеристик больных, включенных в рандомизацию (рисунок 1). При оценке результатов РДН в зависимости от возраста выявлено, что значимый эффект снижения АД наблюдался у пациентов <60 лет.

Помимо этого, американцы белой расы демонстрировали более значимое снижение АД по сравнению с афроамериканцами. Возможно, различия в возрастных подгруппах могут быть объяснены более высокой активностью СНС у молодых больных и ее дегенеративными изменениями в пожилом возрасте. Для пациентов более старшего возраста

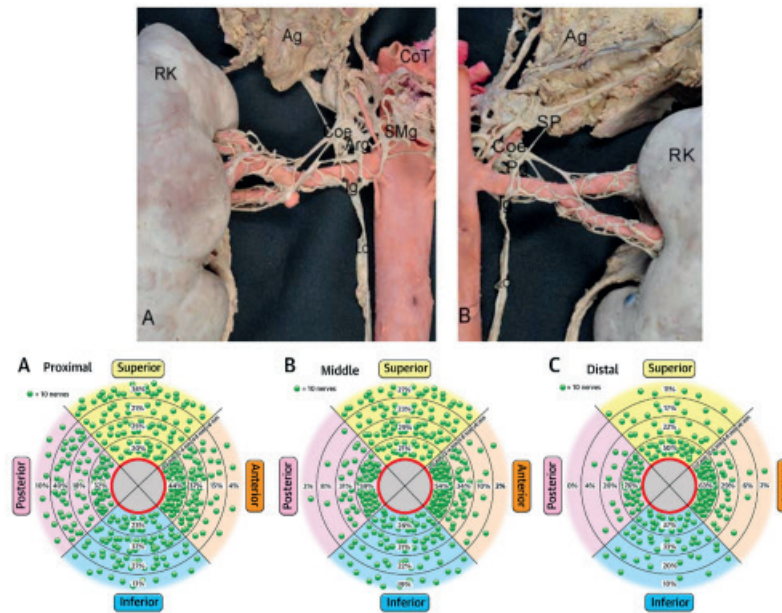


Рис. 2 Концентрация симпатических нервных ганглиев в магистральных почечных артериях (А), боковых ветвях (В) и ветвях второго порядка (С) [13, 14].

более характерно развитие “систолической” АГ при формировании кальциноза магистральных артериальных сосудов, снижении их эластичности и способности компенсировать инотропный эффект сердечной деятельности. Одним из объяснений низкого эффекта РЧА почечных артерий у лиц негроидной расы может быть низкая приверженность к гипотензивной терапии после проведенной процедуры. Несмотря на противоречивость результатов Symplicity HTN-3, это исследование и предыдущие работы дали мощный толчок к детальному изучению патофизиологии процессов, пусковым механизмом которых является активация СНС, и к совершенствованию технологии воздействия на гиперсимпатикотонию.

Однополюсный радиочастотный электрод, используемый в системе Symplicity™ (Medtronic, США), требовал от оператора определенных технических манипуляций, чтобы провести РЧА в нескольких точках. Зачастую именно технические сложности при проведении жесткого электрода служили причиной неэффективности РЧА. Однополюсный электрод, используемый в вышеупомянутых исследованиях, позволял провести абляцию в сосудах диаметром >6 мм, дистальная локализация абляционного источника не всегда обеспечивала плотный контакт со стенкой сосуда. Зачастую анатомические особенности почечной анатомии (извитость сосуда, кровоснабжение почки из множественных сосудов малого диаметра) не позволяли безопасно позиционировать электрод. Поэтому в определенных количествах случаев почечную абляцию удавалось провести только в магистральном почечном сосуде и проксимальных

сегментах ветвей первого порядка. Тем не менее, как продемонстрировали гистологические исследования локализации симпатических нервных волокон в почечных артериях, их концентрация одинаково высока как в основном стволе почечной артерии, так и в ветвях первого и второго порядка, диаметр которых зачастую <6 мм [12] (рисунок 2). Именно полноценная абляция на всем протяжении почечной артерии (включая боковые ветви малого диаметра) обеспечивает более значимый и стойкий клинический эффект процедуры.

Клиническая ситуация радикально изменилась с появлением нового электрода Spyral™ (Medtronic, США), который отличался от своего предшественника несколькими конструктивными особенностями (рисунок 3). Благодаря спиралевидной форме электрода и более гибким свойствам, проведение инструмента в сосуд с осложненной анатомией существенно упростилось. Эта особенность позволила выполнять полную почечную абляцию в ветвях второго порядка диаметром 4 мм, а локализация источников радиочастотной энергии на боковой стенке спирали обеспечила более плотный контакт с сосудистой стенкой. Помимо этого, отличительной особенностью нового электрода являлось одновременное применение 4-х источников энергии, что значительно уменьшало время и техническую сложность эндоваскулярного вмешательства с одной стороны, а с другой стороны — увеличивало количество абляционных точек.

Исследование SPYRAL HTN-ON MED (Global Clinical Study of Renal Denervation with the Symplicity Spyral™ Multi-electrode Renal Denervation System in Patients with Uncontrolled Hypertension on

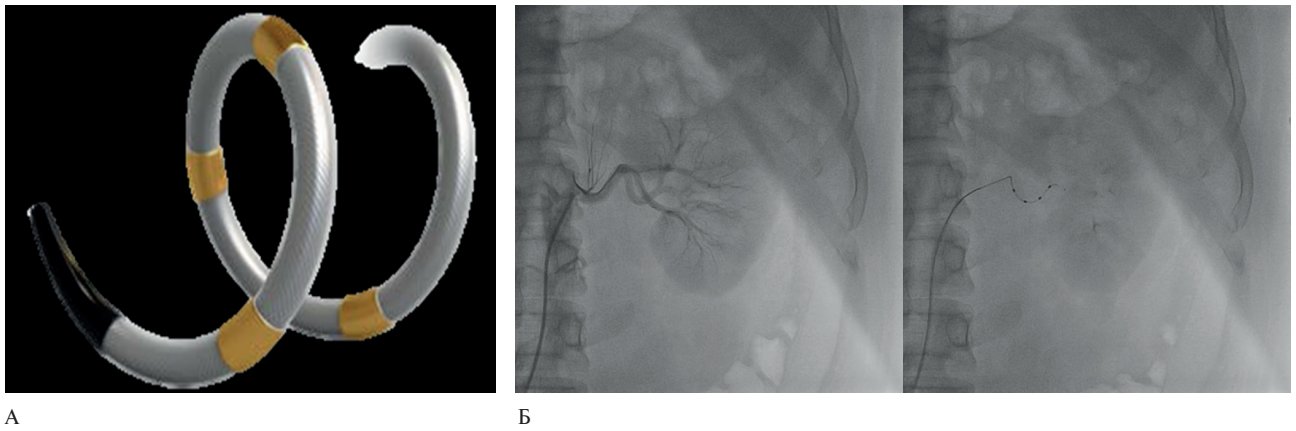


Рис. 3 Электрод нового поколения Syral™ (Medtronic, США) (А) Процедура РДН (Б).

Standard Medical Therapy) по дизайну было схожим с Symplicity HTN-3: 80 пациентов были рандомизированы в две группы: РДН ($n=38$) и фиктивной процедуры ($n=42$) [15]. Через 6 мес. после процедуры в группе РДН уровень офисного САД снижался на 6,6 мм рт.ст. от исходного ($p=0,0250$); снижение суточного САД, измеряемого амбулаторно, составило 7,0 мм рт.ст. от исходного ($p=0,0059$); офисное ДАД снизилось на 4,2 мм рт.ст. от исходного ($p=0,0190$); суточное ДАД снизилось на 4,3 мм рт.ст. от исходного ($p=0,0174$). В группе контроля (фиктивная процедура) достоверных изменений ни одного из вышеуказанных показателей не наблюдалось.

Параллельно с исследованием SPYRAL HTN-ON MED шло исследование SPYRAL HTN-OFF MED (Global Clinical Study of Renal Denervation with the Symplicity Syral™ Multi-electrode Renal Denervation System in Patients with Uncontrolled Hypertension in the Absence of Antihypertensive Medications), дизайн которого предполагал проведение РДН и фиктивного вмешательства на фоне отмены антигипертензивной терапии — на так называемом “чистом фоне” [16]. Через 6 мес. после процедуры в группе РДН наблюдалось снижение офисного САД на 10,0 мм рт.ст. от исходного ($p<0,001$); снижение суточного САД составило 5,5 мм рт.ст. от исходного ($p=0,003$); офисное ДАД снизилось на 5,3 мм рт.ст. от исходного ($p<0,001$); суточное ДАД — на 4,8 мм рт.ст. от исходного ($p<0,001$). В группе контроля (фиктивная процедура) снижение АД было несущественным.

Почечная денервация в лечении патологий, ассоциированных с повышенной активностью СНС

Результаты исследований SPYRAL HTN-ON MED и SPYRAL HTN-OFF MED не только реабилитировали РЧА, как эффективный немедикаментозный метод лечения АГ, но и стимулировали научный интерес к изучению патогенеза различных состояний, связанных с активностью СНС. К настоящему времени накоплена достаточно крупная доказательная база, свидетельствующая о положи-

тельных клинических эффектах РДН у пациентов с АГ и коморбидными состояниями, развитие которых также может быть обусловлено хронической симпатической гиперактивностью.

В частности, с формированием хронической повышенной симпатикотонии ассоциировано развитие сердечной недостаточности (СН). В случае снижения фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) и уменьшения почечной перфузии активируются симпатикоадреналовый компонент и РААС. Эти механизмы усиливают инотропное влияние на сократительную функцию миокарда, приводят к увеличению реабсорбции натрия и задержке жидкости, что, в конечном итоге, способствует прогрессированию симптомов и клиническому ухудшению недостаточности кровообращения. В исследовании Gao JQ, et al. [17], 60 пациентов с наличием систолической СН были рандомизированы в группу РДН и группу проведения консервативной медикаментозной терапии. Через 6 мес. наблюдения отмечена достоверная положительная динамика фракции выброса в группе денервации и улучшение клинического течения хронической СН в соответствии с классификацией NYHA (New-York Heart Association).

Накопленные к настоящему моменту научные данные свидетельствуют о том, что усиление симпатико-адреналового воздействия на миокард — одна из причин развития нарушений ритма сердца. Одним из самых распространенных негативных последствий структурной перестройки сердца на фоне АГ является гипертрофия ЛЖ. Гипертрофия ЛЖ и нарушение нормального расслабления миокарда в диастолу, расширение полости левого предсердия — основные составляющие так называемой диастолической хронической СН, что, в свою очередь, является основным пусковым механизмом фибрилляции предсердий (ФП). Достоверное снижение частоты пароксизмов ФП продемонстрировано в отечественном рандомизированном исследовании, которое включало 27 больных АГ и ее

осложнениями: у 14 пациентов с резистентной АГ и пароксизмальной формой ФП проведено основное лечение по радиочастотной изоляции устьев вен левого предсердия, помимо этого, у 13 пациентов радиочастотную изоляцию устьев выполнили вместе с радиочастотной денервацией почечных артерий [18]. На протяжении года наблюдения рецидивы ФП отсутствовали у 29% больных в группе изолированного лечения аритмий и у 69% больных в группе комбинированного лечения — РЧА устьев легочных + РЧА почечных артерий ($p=0,033$). В современной литературе также имеются подтверждения, что снижение влияния симпатической активности на сердце может приводить к уменьшению частоты желудочковых нарушений сердечного ритма. В исследовании Tsioufis KP, et al. [19] РДН была выполнена 14 пациентам с резистентной АГ и желудочковыми нарушениями ритма сердца. Через 1 мес. после проведенного лечения в результате снижения адренергического влияния на электрическую систему сердца было отмечено достоверное снижение средней суточной частоты сердечного ритма, а также достоверное снижение желудочковой и наджелудочковой эктопической активности.

Несмотря на взлеты и падения РДН в отношении лечения АГ, исследования по эффективности метода дали мощный толчок к возможной немедикаментозной коррекции состояний, связанных с повышенной активностью СНС. Ряд исследовательских работ показал, что СНС играет важную регуляторную функцию в функционировании различных нейрогуморальных процессов и жировом и углеводном метаболизме. В исследовании Witkowski A, et al. [20] были изучены клинические эффекты РДН у 10 пациентов с резистентной АГ и коморбидностью, ассоциированной с повышением тонуса СНС: нарушение толерантности к глюкозе и дыхательным апноэ. Была изучена динамика следующих параметров до и после симпатической денервации: АД, тест толерантности к глюкозе, концентрация гликированного гемоглобина, индекс апноэ-гипопноэ. Через 6 мес. после РЧА почечных артерий снижение САД и ДАД составило 34/13 мм рт.ст., соответственно. Достоверные изменения наблюдались в показателях углеводного обмена: средняя концентрация глюкозы после нагрузки составила 7,0 ммоль/л до проведения почечной РЧА и 6,4 ммоль/л через 6 мес. ($p=0,05$), концентрация гликированного гемоглобина снизилась с 6,1 до 5,6% ($p<0,05$). Индекс апноэ-гипопноэ претерпел достоверные изменения в результате модуляции адренергического воздействия: 16,3 событий за час до денервации и 4,5 — после процедуры ($p=0,059$).

Механизм развития нарушений углеводного обмена и патогенез формирования СД привлекал внимание исследователей в течение длительного

времени. В работе Flaa A, et al. [21] продемонстрировано, что повышение активности СНС у пациентов с резистентной АГ ведет к увеличению концентрации в плазме жирных кислот, повышенному глюконеогенезу в печени, изменению процесса секреции инсулина. Важным клиническим следствием длительной АГ является развитие инсулинорезистентности (ИР), которая характеризуется пониженной чувствительностью клеток к инсулину несмотря на его нормальную или даже повышенную выработку поджелудочной железой. Многие исследователи считают, что развитие ИР — один из триггерных механизмов нарушений углеводного обмена, ведущий к нарушению толерантности к глюкозе, гипергликемии и, в конечном итоге, развитию СД. Работа Masuo K, et al. продемонстрировала, что в когорте молодых пациентов без признаков ожирения и АГ ($n=433$) повышенный уровень катехоламинов в крови (признак симпатической гиперактивности) является независимым предиктором развития АГ, гиперинсулинемии и ИР в течение 5 лет [22].

Согласно исследованию Whiting DR, et al., развитие инсулинорезистентности при АГ, повышение активности СНС в результате стимуляции альфа-адренорецепторов почек ведет к дальнейшему повышению концентрации катехоламинов, хронической капиллярной вазоконстрикции, что затрудняет трансмембранное проникновение глюкозы в клетку из межклеточного пространства и формированию, так называемого, порочного круга: гипергликемия и персистирующая гиперинсулинемия снижают секрецию инсулина, дополнительно стимулируют СНС, что в совокупности ведет к развитию СД [23].

СД является одной из самых распространенных патологий эндокринной системы, характеризующейся нарушением углеводного, белкового и липидного обмена [24]. СД 2 типа превалирует в общей популяции больных с СД и встречается в 90-95% случаях. Патофизиология СД 2 типа включает ИР (как первичное звено и пусковой механизм развития метаболических нарушений), гипергликемию и недостаточность выработки инсулина той или иной степени. Хорошо известно, что клиническое течение СД вследствие развития микроангиопатий может приводить к неврологической симптоматике, почечной недостаточности и другим осложнениям, а присоединение атеросклероза различных сосудистых бассейнов в значительной мере повышает вероятность жизнеугрожающих кардиоваскулярных и церебральных событий.

Различные клинические и эпидемиологические исследования подтвердили хроническую активацию СНС как часть патофизиологических процессов при СД 2 типа. Huggett RJ, et al. провели сравнительный анализ состояния СНС у 4-х кате-

горий пациентов с помощью определения специфического показателя мышечной симпатической нервной активности — МСНА (MSNA-muscle sympathetic nerve activity), измеряемого с помощью подсчета сокращений скелетных мышечных волокон за единицу времени [25]. Исследователи изучали активность вышеуказанного показателя у здоровых пациентов, у больных с изолированной АГ без СД, у больных СД и нормальным АД, а также у больных с сочетанием СД и АГ. Результаты работы продемонстрировали, что наибольший показатель МСНА имели пациенты с СД в сочетании с АГ, повышенным этот показатель оказался и у больных изолированной АГ либо изолированным СД при нормальном значении МСНА у здоровых пациентов. Таким образом, результаты исследования наглядно продемонстрировали, что гиперактивность СНС наблюдается у больных СД без сопутствующей АГ, что служит явным свидетельством активного вклада повышенной симпатикотонии в развитие нарушений углеводного обмена.

В недавнем исследовании Santulli G, et al. [26] было продемонстрировано, что повышенный циркулирующий уровень катехоламинов активирует альфа-адренорецепторы почек и усиливает продукцию инсулина поджелудочной железой, что еще раз доказывает ведущую роль симпатической активности в развитии СД.

Недавно проведенные исследования показали положительную динамику ИР и метаболизма глюкозы после снижения симпатической активности с помощью РДН в экспериментальных моделях на животных. Malini SI, et al. индуцировали выраженную ИР у собак, находящихся длительное время на калорийной диете с высоким содержанием жирных кислот [27]. После проведения хирургической и химической РДН у животных показатель ИР, измеренный клэмп-тестом, возвращался к исходному. В другой экспериментальной работе на животных развитие СД было спровоцировано комбинированным способом (алиментарным и медикаментозным), который у большинства животных сопровождался развитием АГ. После этого у части испытуемых была проведена РЧА почечных артерий в различных вариантах, в результате чего исследователи провели наблюдения в трех группах: без РДН, РДН с одной стороны и двухсторонняя РДН. Через 12 мес. возвращение показателей ИР и метаболизма глюкозы к исходному уровню исследователи зарегистрировали в третьей группе, подтверждая положительное воздействие нейтрализации симпатической активности при индуцированном СД [28].

В исследовании Wang Y, et al. было обнаружено, что хирургическая РДН может активировать экспрессию генов, отвечающих за синтез аденозинмонофосфат-зависимой протеинкиназы, и ингибировать экспрессию генов белка p-mTOR [29].

Эти белковые комплексы участвуют в регуляции аутофагии — адаптационного механизма, контролирующего клеточный рост, утилизацию поврежденных органелл, защиту от старения. Влияние аутофагии на течение СД 2 типа до конца не изучено, но по некоторым данным аутофагия может играть важную роль в развитии СД. Было продемонстрировано, что ИР подавляет процесс аутофагии [30]. В свою очередь, повышение активности процессов аутофагии может быть эффективным механизмом, ведущим к новой терапевтической стратегии восстановления регуляции углеводного обмена [31].

Клинические исследования динамики ИР и метаболизма глюкозы малочисленны и требуют более широкого изучения проблемы. Тем не менее, уже в первом исследовании по изучению немедикаментозного влияния РДН на гипертонию (Symplicity HTN-1) исследователями были отмечены следующие эффекты. У пациентов с СД, несмотря на отсутствие изменений в скорости клубочковой фильтрации, РДН достоверно снижала уровень макро- и микроальбуминурии и способствовала нормализации обмена глюкозы благодаря восстановлению чувствительности к инсулину. Эти находки побудили исследователей более подробно изучить динамику ИР и гиперинсулинемии у больных с АГ после симпатической денервации в реальной клинической практике.

Mahfoud F, et al. изучали потенциальное влияние РДН на метаболизм глюкозы и ИР у пациентов с резистентной АГ [32]. Авторы включили в исследование 50 пациентов с резистентной АГ, 37 из которых была выполнена РДН, а 13 пациентов продолжали получать медикаментозную антигипертензивную терапию. При этом в первой группе (РДН) 13 пациентов имели СД 2 типа, во второй группе (медикаментозная терапия) это заболевание было у 7 пациентов. Пациенты с СД в обеих группах получали гипогликемическое лечение без инсулинотерапии. В группе РДН через 3 мес. после проведенной процедуры было отмечено статистически значимое снижение уровня АД (САД на 32 мм рт.ст., ДАД на 12 мм рт.ст.). Помимо антигипертензивного эффекта, после проведения РДН значимо улучшались показатели углеводного обмена: снижение уровня глюкозы с $118 \pm 3,4$ до $108 \pm 3,8$ мг/дл ($p=0,039$), степени ИР, измеренное с помощью показателя НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), — с $6,0 \pm 0,9$ до $2,4 \pm 0,8$ ($p=0,001$). По результатам теста толерантности к глюкозе уровень глюкозы через 2 ч уменьшился на 27 мг/дл ($p=0,012$), концентрация С-реактивного белка снизилась с $5,3 \pm 0,6$ до $3,0 \pm 0,9$ нг/мл ($p=0,002$). Несомненно, результаты первого клинического исследования открывают новые перспективы немедикаментозного лечения СД, тем не менее, недостатком работы можно признать отсут-

ствие отдельного подгруппового анализа вышеуказанных параметров у пациентов с этой патологией.

Результаты другого клинического исследования DREAMS-Study (Denervation of the Renal Arteries in Metabolic Syndrome) не продемонстрировали существенного улучшения параметров метаболизма глюкозы после денервации у пациентов с хронической патологией, характеризующейся повышенной активностью СНС [33]. В исследование было включено 29 пациентов с критериями, соответствующими метаболическому синдрому (ожирение, резистентная АГ, дислипидемия), 5 из которых имели СД 2 типа. Всем пациентам были выполнены тест МСНА, отражающий активность СНС. По результатам 6-мес. наблюдения существенного изменения уровня глюкозы натощак, индекса ИР, а также изменений МСНА выявлено не было, что может свидетельствовать об отсутствии эффективной деструкции симпатический ганглиев без существенного воздействия на СНС. К недостаткам исследования также можно отнести отсутствие контрольной группы и отдельного анализа параметров углеводного обмена у больных СД, а также использование радиочастотного электрода предыдущей генерации.

Заключение

Таким образом, несмотря на первые клинические данные об успешном немедикаментозном

лечении СД с помощью РДН, положительное воздействие снижения симпатической активности на параметры углеводного обмена требует подтверждения в более крупных исследованиях. К основным ограничениям предыдущих исследований можно отнести отсутствие контрольной группы и отдельного анализа параметров в подгруппах СД, а также использование предыдущих технологий процедуры РДН. В настоящее время в зарубежной практике проводится исследование Renal Denervation in Diabetes (NCT 02081989), изучающее влияние РДН на течение СД, а также исследование Metabolic Syndrome Study (NCT 01911078), в котором изучается потенциальный эффект РДН на МСНА и показатель ИР у пациентов с метаболическим синдром. В отечественной практике в настоящий момент в НМИЦ терапии и профилактической медицины проводится исследование “Профилактика осложнений сахарного диабета 2 типа у пациентов с мультифокальным атеросклерозом с помощью ренальной денервации”, результаты которого также могут подтвердить данные о возможных положительных плейотропных клинических эффектах при воздействии на повышенную активность СНС.

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

Литература/References

1. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635-42. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-23. doi:10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
3. Osborn JW, Foss JD. Renal Nerves and Long-Term Control of Arterial Pressure. *Compr Physiol*. 2017;7(2):263-320. doi:10.1002/cphy.c150047.
4. Müller J, Barajas L. Electron microscopic and histochemical evidence for a tubular innervation in the renal cortex of the monkey. *J Ultrastruct Res*. 1972;41(5):533-49. doi:10.1016/S0022-5320(72)90054-8.
5. Delacroix S, Chokka RG, Worthley SG. Hypertension: Pathophysiology and Treatment. *J Neurol Neurophysiol*. 2014;5:6. doi:10.4172/2155-9562.1000250.
6. Grimson KS, Orgain ES, Anderson B, et al. Total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy, splanchnicectomy and celiac ganglionectomy for hypertension. *Ann Surg*. 1953;138(4):532-47. doi:10.1097/0000658-195310000-00006.
7. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med*. 2009;361(9):932-4. doi:10.1056/NEJMc0904179.
8. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicenter safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373(9671):1275-81. doi:10.1016/S0140-6736(09)60566-3.
9. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study [published correction appears in *Lancet*. 2014;383(9917):602. Sobotka, Paul A [added]]. *Lancet*. 2014;383(9917):622-9. doi:10.1016/S0140-6736(13)62192-3.
10. Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation*. 2012;126(25):2976-82. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.130880.
11. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1393-1401. doi:10.1056/NEJMoa1402670.
12. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(7):635-43. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.059.
13. Mompeo B, Marañillo E, Garcia-Touchard A, et al. The gross anatomy of the renal sympathetic nerves revisited. *Clin Anat*. 2016;29(5):660-4. doi:10.1002/ca.22720.
14. Mahfoud F, Edelman ER, Böhm M. Catheter-based renal denervation is no simple matter: lessons to be learned from our anatomy? *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(7):644-6. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.037.
15. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised

- trial. *Lancet*. 2018;391(10137):2346-55. doi:10.1016/S0140-6736(18)30951-6.
16. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10234):1444-51. doi:10.1016/S0140-6736(20)30554-7.
17. Gao JQ, Yang W, Liu ZJ. Percutaneous renal artery denervation in patients with chronic systolic heart failure: A randomized controlled trial. *Cardiol J*. 2019;26(5):503-10. doi:10.5603/CJ.a2018.0028.
18. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(13):1163-70. doi:10.1016/j.jacc.2012.05.036.
19. Tsioufis KP, Tsiachris V, Dimitriadis D, et al. Renal sympathetic denervation significantly reduces mean heart rate and exerts a favorable effect on atrial and ventricular arrhythmias in resistant hypertensives. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:10:E1376. doi:10.1016/S0735-1097(13)61376-5.
20. Witkowski A, Prejbisz A, Florkczak E, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension*. 2011;58(4):559-65. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173799.
21. Flaa A, Aksnes TA, Kjeldsen SE, et al. Increased sympathetic reactivity may predict insulin resistance: an 18-year follow-up study. *Metabolism*. 2008;57(10):1422-7. doi:10.1016/j.metabol.2008.05.012.
22. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Sympathetic nerve hyperactivity precedes hyperinsulinemia and blood pressure elevation in a young, nonobese Japanese population. *Am J Hypertens*. 1997;10(1):77-83. doi:10.1016/s0895-7061(96)00303-2.
23. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(3):311-21. doi:10.1016/j.diabetes.2011.10.029.
24. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014;383(9922):1068-83. doi:10.1016/S0140-6736(13)62154-6.
25. Huggett RJ, Scott EM, Gilbey SG, et al. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation*. 2003;108(25):3097-101. doi:10.1161/01.CIR.0000103123.66264.FE.
26. Santulli G, Lombardi A, Sorriento D, et al. Age-related impairment in insulin release: the essential role of $\beta(2)$ -adrenergic receptor. *Diabetes*. 2012;61(3):692-701. doi:10.2337/db11-1027.
27. Iyer MS, Bergman RN, Korman JE, et al. Renal Denervation Reverses Hepatic Insulin Resistance Induced by High-Fat Diet. *Diabetes*. 2016;65(11):3453-63. doi:10.2337/db16-0698.
28. Pan T, Guo JH, Ling L, et al. Effects of Multi-Electrode Renal Denervation on Insulin Sensitivity and Glucose Metabolism in a Canine Model of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Vasc Interv Radiol*. 2018;29(5):731-8.e2. doi:10.1016/j.jvir.2017.12.011.
29. Wang Y, Rijal B, Xu M, et al. Renal denervation improves vascular endothelial dysfunction by inducing autophagy via AMPK/mTOR signaling activation in a rat model of type 2 diabetes mellitus with insulin resistance. *Acta Diabetol*. 2020;57(10):1227-43. doi:10.1007/s00592-020-01532-6.
30. Liu HY, Han J, Cao SY, et al. Hepatic autophagy is suppressed in the presence of insulin resistance and hyperinsulinemia: inhibition of FoxO1-dependent expression of key autophagy genes by insulin. *J Biol Chem*. 2009;284(45):31484-92. doi:10.1074/jbc.M109.033936.
31. Chatterjee T, Pattanayak R, Ukil A, et al. Autophagy protects peripheral blood mononuclear cells against inflammation, oxidative and nitrosative stress in diabetic dyslipidemia. *Free Radic Biol Med*. 2019;143:309-23. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2019.07.034.
32. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2012;60(2):419-24. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193870.
33. Verloop WL, Spiering W, Vink EE, et al. Denervation of the renal arteries in metabolic syndrome: the DREAMS-study. *Hypertension*. 2015;65(4):751-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04798.