

Отдаленные результаты применения ренальной денервации в лечении коморбидных пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и атеросклерозом коронарных артерий

Араблинский Н. А., Фещенко Д. А., Руденко Б. А., Шукуров Ф. Б., Васильев Д. К., Драпкина О. М.

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

Цель. Изучить клинические эффекты и отдаленные результаты катетерной ренальной денервации (РДН) у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом (СД).

Материал и методы. В одноцентровое проспективное наблюдательное исследование были включены 60 пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией, СД 2 типа и ишемической болезнью сердца после полной эндоваскулярной реваскуляризации. Пациенты были распределены по 30 человек в группу РДН и контрольную группу. РДН проводилась феморальным доступом катетером Spyral (Medtronic, USA). Первичной конечной точкой являлась оценка изменения уровня гликемии через 12 мес.

Результаты. В группе РДН выявлено достоверное снижение уровня базальной гликемии с 9,3 (7,67-10,12) до 6,05 (5,2-8,3) ммоль/л, гликированного гемоглобина с 7,6 (6,9-8,4) до 6,6 (6,2-7,2)%, степени инсулинорезистентности (индекс HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) с 6,6 (3,73-11,2) до 4,76 (2,73-7,1) — при отсутствии значимых изменений в контрольной группе. Также выявлено значимое снижение среднего уровня офисного систолического (-14 (-24; -10) мм рт.ст., $p=0,0002$) и диастолического артериального давления (-10 (-10; -6) мм рт.ст., $p=0,0007$) — при отсутствии значимой динамики в контрольной группе. Статистически значимых различий по показателю поздней потери просвета сосуда между группами не выявлено: 21,8% (17,3-28,8) в группе РДН vs 26,3% (19,5-34,0) в группе контроля ($p=0,09$).

Заключение. Выявлен положительный эффект РДН на показатели углеводного обмена у пациентов с СД 2 типа, артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, а также подтверждена гипотеза о плейотропных эффектах РДН.

Ключевые слова: коморбидность, сахарный диабет, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ренальная денервация, радиочастотная абляция.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках государственного задания (Регистрационный № 121021100121-6).

Поступила 24/08-2023

Рецензия получена 31/08-2023

Принята к публикации 26/09-2023



Для цитирования: Араблинский Н. А., Фещенко Д. А., Руденко Б. А., Шукуров Ф. Б., Васильев Д. К., Драпкина О. М. Отдаленные результаты применения ренальной денервации в лечении коморбидных пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и атеросклерозом коронарных артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(9):3706. doi:10.15829/1728-8800-2023-3706. EDN TWHNC

Long-term outcomes of renal denervation in the treatment of comorbid patients with hypertension, diabetes and coronary atherosclerosis

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

Aim. To study the clinical effects and long-term outcomes of catheter-based renal denervation (CRD) in patients with cardiovascular disease and diabetes.

Material and methods. This single-center prospective observational study included 60 patients with uncontrolled hypertension, type 2 diabetes, and coronary artery disease after complete endovascular

revascularization. Patients were divided into 30 groups into the CRD group and the control group. CRD was performed via femoral access using a Spyral catheter (Medtronic, USA). The primary endpoint was the change in glycemic levels after 12 months.

Results. In the CRD group, a significant decrease in basal glycemia level from 9,3 (7,67-10,12) to 6,05 (5,2-8,3) mmol/l, glycated

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nekit1868@yandex.ru

[Араблинский Н. А.* — врач-кардиолог, аспирант отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-7294-7274, 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, 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, Шукуров Ф. Б. — к.м.н., с.н.с. отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7307-1502, Васильев Д. К. — к.м.н., н.с. отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-2602-5006, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

hemoglobin from 7,6 (6,9- 8,4) to 6,6 (6,2-7,2)%, Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR) from 6,6 (3,73-11,2) to 4,76 (2,73-7,1) — in the absence of significant changes in the control group. A significant decrease in the average level of office systolic (-14 (-24; -10) mm Hg, $p=0,0002$) and diastolic blood pressure (-10 (-10; -6) mm Hg, $p=0,0002$), $p=0,0007$) was also revealed — in the absence of significant changes in the control group. There were no significant differences in late lumen loss between the groups: 21,8% (17,3-28,8) in the CRD group vs 26,3% (19,5-34,0) in the control group ($p=0,09$).

Conclusion. A positive effect of CRD on carbohydrate metabolism in patients with type 2 diabetes, hypertension and coronary artery disease was revealed. The hypothesis of the pleiotropic effects of CRD was confirmed.

Keywords: comorbidity, diabetes, insulin resistance, hypertension, coronary artery disease, renal denervation, radiofrequency ablation.

Relationships and Activities. The study was carried out within the state assignment № 121021100121-6.

Arablinsky N. A. * ORCID: 0000-0002-7294-7274, Feshchenko D. A. ORCID: 0000-0003-3851-4544, Rudenko B. A. ORCID: 0000-0003-0346-9069, Shukurov F. B. ORCID: 0000-0001-7307-1502, Vasiliev D. K. ORCID: 0000-0003-2602-5006, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: nekit1868@yandex.ru

Received: 24/08-2023

Revision Received: 31/08-2023

Accepted: 26/09-2023

For citation: Arablinsky N. A., Feshchenko D. A., Rudenko B. A., Shukurov F. B., Vasiliev D. K., Drapkina O. M. Long-term outcomes of renal denervation in the treatment of comorbid patients with hypertension, diabetes and coronary atherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(9):3706. doi:10.15829/1728-8800-2023-3706. EDN TWOHHC

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИР — инсулинорезистентность, РДН — ренальная денервация, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФР — факторы риска, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (индекс инсулинорезистентности), HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, QCA — количественный ангиографический анализ коронарных артерий.

Введение

В настоящее время, в связи с ростом качества и продолжительности жизни, проблема коморбидности приобретает все большую актуальность. За счет множества совместных факторов риска (ФР) и патофизиологических механизмов сочетание у пациента артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) встречается в клинической практике все чаще.

СД является одним из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний и представляет собой серьезную проблему здравоохранения в связи со снижением качества жизни, ранней инвалидизацией и преждевременной смертью. Нейроэндокринный характер данного заболевания обуславливает у пациентов с СД выраженные нарушения метаболизма не только углеводов, но также белков и жиров, что приводит к множественным мультисистемным изменениям в организме. Известно, что различные осложнения имеются у 59% пациентов, страдающих СД [1]. Сердечно-сосудистая патология была обнаружена у 43%, цереброваскулярная — у 12% больных.

Гипергликемия, резистентность к инсулину и повышенное содержание конечных продуктов гликирования способствуют увеличению риска заболевания коронарных и периферических артерий при СД в 2-4 раза [2-6]. В литературе имеются данные о том, что эти факторы отрицательно воздействуют на эндотелий сосудов и тесно связаны с макрососудистыми заболеваниями, включая мультифокальный атеросклероз [7]. В частности, наиболее частыми кардиальными осложнениями течения СД являются стеноз/тромбоз коронарных сосудов, реокклюзия шунтов и рестеноз в стено-

те. Уже доказано, что у больных СД наблюдается ускоренная поздняя потеря просвета сосуда, а риск внутривенного рестеноза гораздо выше [8]. Фактически СД является независимым предиктором рестеноза [9], что делает больных СД особенно сложной популяцией для лечения. Учитывая тот факт, что с каждым годом во всем мире растет количество чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и имплантируемых стентов, медицинскому сообществу неизбежно придется искать новые возможности для уменьшения количества повторных интервенций у данной когорты пациентов.

АГ является одной из ведущих как медицинских, так и социальных проблем, ввиду высокой заболеваемости и повышенного риска развития инвалидизирующих осложнений [10]. Несмотря на большие успехи в профилактике, лечении и реабилитации пациентов с АГ, в клинической практике часто встречается неконтролируемая АГ, при которой имеет место недостижение целевых значений артериального давления (АД) при назначении различных схем комбинированной медикаментозной антигипертензивной терапии¹. Несмотря на множество различных причин, к более агрессивному и неконтролируемому течению АГ может привести сочетание у пациента АГ и СД. При наличии данного коморбидного состояния, риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта вырастает в 2 раза, что диктует необходимость искать эффективные и безопасные пути воздействия на оба эти заболевания.

¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Артериальная гипертензия у взрослых. 2020.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Гиперактивация симпатической нервной системы — один из универсальных патогенетических механизмов, который, в частности, имеет определенное значение в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии и нарушений обмена веществ.
- Сочетание у пациента артериальной гипертензии и сахарного диабета приводит к более агрессивному течению обоих заболеваний, а также более частому развитию сердечно-сосудистых осложнений, что диктует необходимость применения более интенсивных стратегий лечения.
- Применение ренальной денервации (РДН) в лечении этих заболеваний патогенетически обосновано, результаты крупных многоцентровых рандомизированных клинических исследований последних лет демонстрируют ее стойкий антигипертензивный эффект. Однако другие эффекты РДН остаются не до конца изученными.

Что добавляют результаты исследования?

- Представлены результаты единственного в своем роде проспективного исследования оценки долгосрочных результатов РДН методом радиочастотной абляции многополюсным катетером (Spyral, Medtronic) на изменение показателей углеводного обмена у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации по поводу стабильной ишемической болезни сердца.
- Применение РДН за счет воздействия на нейрогуморальную регуляцию метаболизма имеет системные эффекты у лиц с полиморбидной патологией в виде значимого положительного эффекта на показатели углеводного обмена, степень инсулинорезистентности, контроль уровня офисного артериального давления.
- Подтверждены клинические эффекты и безопасность РДН у коморбидных пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Key messages

What is already known about the subject?

- Sympathetic nervous system hyperactivation is one of the universal pathogenetic mechanisms, which, in particular, has a certain significance in the development and progression of cardiovascular pathology and metabolic disorders.
- The combination of hypertension and diabetes in a patient leads to a more aggressive course of both diseases, as well as a more frequent development of cardiovascular events, which requires more intensive treatment strategies.
- Renal denervation in the treatment of these diseases is pathogenetically justified. The results of large multicenter randomized clinical trials in recent years demonstrate strong antihypertensive effect. However, other effects of renal denervation remain incompletely studied.

What might this study add?

- The results of a unique prospective study evaluating the long-term outcomes of renal denervation using radiofrequency ablation with a multipolar catheter (Spyral, Medtronic) on carbohydrate metabolism in patients with uncontrolled hypertension and type 2 diabetes who underwent endovascular revascularization for stable coronary artery disease are presented.
- The use of renal denervation, due to its effect on the neurohumoral regulation of metabolism, has systemic effects in individuals with multimorbid pathology in the form of a significant positive effect on carbohydrate metabolism, the degree of insulin resistance, and control of office blood pressure.
- The clinical effects and safety of renal denervation have been confirmed in comorbid patients with a very high cardiovascular risk.

Одним из таких методов является радиочастотная ренальная денервация (РДН) почек, эффекты которой у пациентов с СД и неконтролируемой АГ обусловлены селективным деструктивным эффектом на симпатические нервные сплетения, расположенные в адвентициальном и периваскулярном пространстве почечных артерий. Именно в данной локализации выявлена высокая концентрация симпатических ганглиев с содержанием афферентных и эфферентных нервных окончаний, вовлеченных в регуляцию АД, углеводного обмена

и экскреторную функцию почек посредством активации симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [11]. Именно этим объясняется плеiotропный эффект РДН в виде снижения инсулинорезистентности (ИР), релаксации сосудистой стенки и выведения избытка воды и натрия из организма [12, 13].

К сожалению, первые успехи от применения РДН у пациентов с резистентной АГ в исследованиях Symplicity HTN-1 (Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension)

и Symplicity HTN-2 (Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension), где был продемонстрирован стойкий антигипертензивный эффект и впервые показано положительное влияние метода на уровень метаболических параметров, были впоследствии опровергнуты в исследовании Symplicity HTN-3 (Renal Denervation in Patients With Uncontrolled Hypertension), по результатам которого значимой разницы в степени снижения АД между группой РДН и группой с "фиктивным" вмешательством выявлено не было. Проанализировав причины неудач, исследователи пришли к выводу о несовершенстве техники операции и используемого инструментария [14, 15].

Создание новой конфигурации катетера и усовершенствование техники радиочастотной РДН позволило улучшить клинический результат. Исследования SPYRAL HTN-OFF MED (Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications), SPYRAL HTN-ON MED (Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs), призванные решить недостатки предыдущих исследований, в полной мере доказали стойкий антигипертензивный эффект нового подхода в лечении неконтролируемой АГ [16, 17]. Согласно последним данным из 9-летнего наблюдательного исследования, РДН в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией имеет стойкий антигипертензивный эффект при отсутствии значимых осложнений, в т.ч. связанных с почечной дисфункцией [18]. В свете результатов последних проведенных исследований, согласно консенсусу европейского кардиологического общества, РДН в настоящее время представляет собой метод аппаратного лечения взрослых пациентов с неконтролируемой и резистентной АГ, сохраняя свою актуальность и клиническую эффективность [19].

Вопрос потенциального влияния РДН на метаболизм глюкозы и ИР изучался в ряде исследований, но однозначного ответа на настоящий момент нет. При исследовании влияния РДН на индуцированную ИР у собак после проведения данного вмешательства показатель ИР, измеренный клэмп-тестом, возвращался к исходному [20]. В исследовании по РДН у пациентов с резистентной АГ в сочетании с СД 2 типа через 3 мес. после проведенной процедуры значимо улучшались показатели углеводного обмена в виде снижения уровня глюкозы венозной крови и степени ИР (по индексу HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) [21]. Результаты другого наблюдательного исследования не продемонстрировали существенного изменения уровня глюкозы натощак и индекса ИР через 6 мес. после проведенной РДН, однако недостатком данного исследования было отсутствие контрольной группы, использование ра-

диочастотного электрода предыдущего поколения и отсутствие критериев эффективной деструкции симпатических ганглиев [22]. В метаанализе, опубликованном в 2021г и включавшем 2245 пациентов, не было показано значимого влияния РДН на показатели углеводного обмена, однако была замечена положительная тенденция в повышении уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и снижении уровня триглицеридов [23].

Настоящее исследование ставит своей целью изучить клинические эффекты и отдаленные результаты РДН у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и СД 2 типа.

Материал и методы

В проспективное наблюдательное исследование были включены пациенты с неконтролируемой АГ в сочетании с СД 2 типа и ИБС с полностью проведенной эндоваскулярной реваскуляризацией миокарда. Исследование проводилось в период 2021–2023гг на базе отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Критериями включения являлись наличие эссенциальной АГ с уровнем АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. на фоне приема ≥ 3 препаратов в максимальных дозах, продолжительностью не < 4 нед. до скрининга; СД 2 типа и полная рентгенэндоваскулярная реваскуляризация миокарда. В исследование не включались пациенты с вторичным генезом АГ, неполной реваскуляризацией миокарда, хронической болезнью почек 4 и 5 стадий (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м²), аномалией развития и/или атеросклеротическим поражением почечных артерий (стеноз $> 50\%$), стентированными почечными артериями, выраженным периферическим атеросклерозом, СД 1 типа, анафилактической реакцией на рентген-контрастные препараты и высоким риском осложнений РДН вследствие ранних сроков острых состояний или тяжелых сопутствующих заболеваний. Оценка приверженности к терапии проводилась исходя из результатов опроса.

После проведенного скрининга и соответствия критериям включения при отсутствии критериев невключения в дальнейшем исследовании приняли участие 60 пациентов. 30 пациентам, подписавшим информированное согласие на интервенционное вмешательство, была проведена РДН. 30 пациентов со схожими клинико-демографическими показателями, отказавшихся от интервенционной процедуры, выступили в качестве группы сравнения (рисунок 1). Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (протокол № 06-04/21 от 09.09.2021).

Все пациенты при включении в исследование подвергались детальному опросу (сбор жалоб, анамнеза заболевания и анамнеза жизни), физикальному осмотру, а также лабораторно-инструментальному обследованию. Лабораторное обследование состояло из оценки клинического анализа крови, стандартного биохимического анализа крови с определением липидных фракций, параметров углеводного обмена, включая уровень глюкозы натощак, инсулина, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и степени ИР по данным индекса HOMA-IR, а также азотывделительной функции почек (уровень

креатинина, расчет СКФ по формуле СКД-EPI). Участникам исследования выполнялись эхокардиография с оценкой фракции выброса левого желудочка, а также ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий и ревизионная коронароангиография. Участники были инструктированы о необходимости соблюдать режим антигипертензивной, гиполипидемической и сахароснижающей терапии на протяжении всего исследования. Изменения антигипертензивной терапии после включения в исследование допускались только при контрольных визитах у пациентов с АД >180/110 мм рт.ст.

Первичной конечной точкой являлся уровень гликемии через 12 мес. Вторичная комбинированная конечная точка включала в себя уровень офисного АД, параметры углеводного и липидного обмена, частоту развития больших неблагоприятных сердечно-сосудистых и церебральных событий, а также процент поздней потери просвета стентированного сегмента (%) и наличие стенозов *de novo*).

Операцию РДН методом многополюсной радиочастотной абляции проводили под внутривенной седацией и обезболиванием в условиях рентгеноперационной по стандартной схеме. В качестве артериального доступа у всех пациентов использовалась бедренная артерия. Катетеризация общей бедренной артерии во всех случаях проводилась под ультразвуковой навигацией. С помощью катетера Symplicity Spyral (Medtronic, USA) абляционному воздействию подвергались как основной ствол почечных артерий (<8 мм), так и их дистальные ветви (диаметром >3 мм). Количество абляций определялось анатомическими особенностями (длиной и диаметром почечных сосудов). В обязательном порядке выполнялась ангиография почечных артерий до РДН и после последней аппликации с каждой стороны. Выполнение РДН было доверено двум специалистам, имеющим достаточный хирургический опыт (>50 процедур РДН с использованием катетера нового поколения) и являющимися сертифицированными специалистами по данному виду вмешательства.

Была проведена оценка ближайших (госпитальных) результатов РДН, а именно частоты технического успеха и наличия периоперационных осложнений, в т.ч. связанных с почечной дисфункцией, а также отдаленных (спустя 12 мес. после вмешательства) результатов и исходов. При контрольном визите через 12 мес. вновь проводился опрос, физикальный осмотр, а также лабораторно-инструментальное обследование. Оценивалось наличие повторных реваскуляризаций и госпитализаций, летальных исходов, крупных неблагоприятных кардиоваскулярных и церебральных событий (MACE — major adverse cardiac events: нефатальный инфаркт миокарда, нефатальное острое нарушение острого мозгового кровообращения, смерть от сердечно-сосудистой причины), изменение уровня АД, изменений в медикаментозной терапии, показатели липидного и углеводного обмена. Оценка проходимости коронарного русла проводилась по данным компьютерной программы количественного ангиографического анализа коронарных артерий (QCA) в виде поздней потери просвета стентированного сегмента (%) и возникновения стенозов *de novo*. Минимальный диаметр и степень сужения просвета нативного сосуда и стентированного сегмента рассчитывались по результатам коронарографии при проведении полной эндоваскулярной реваскуляризации миокарда, а также при

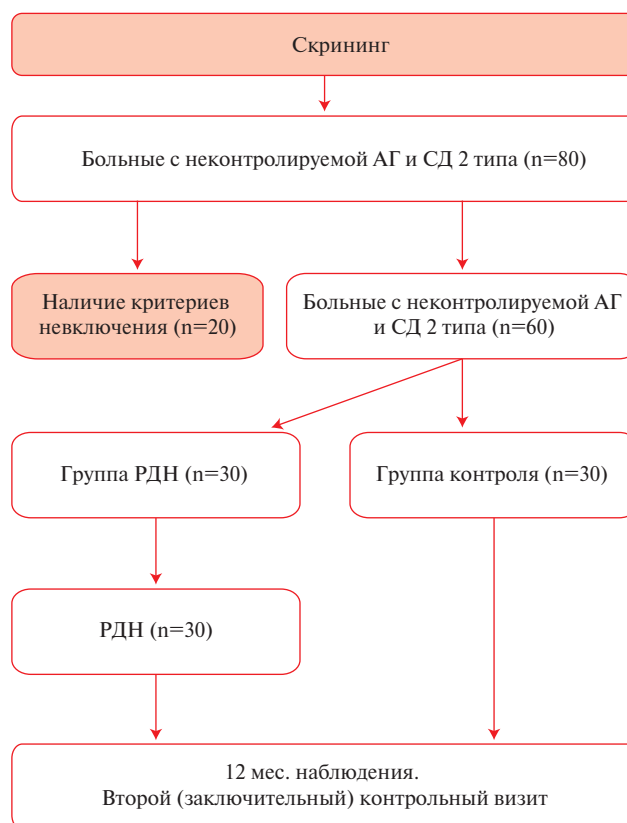


Рис. 1 Дизайн исследования.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, РДН — ренальная денервация, СД — сахарный диабет.

последующем ангиографическом контроле через 12 мес. При этом оценивалась разница между минимальным диаметром просвета нативного сосуда и стентированного сегмента до включения и минимальным диаметром на контроле через 12 мес., что позволяло вычислить значение поздней потери просвета (%) и появление стенозов *de novo*.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS v. 23 (разработчик — IBM). Количественные показатели описывались с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75). Категориальные переменные отражены количественно и в процентном отношении. Использовали стандартные методы описательной статистики, выявляли различия непрерывных переменных в независимых выборках (U-критерий Манна-Уитни) и парных выборках (W-критерий Вилкоксона). При анализе качественных данных применяли анализ таблиц сопряженности (точный критерий Фишера с двусторонним уровнем значимости). Критическим уровнем значимости p считали 0,05.

Результаты

В группе вмешательства средний возраст участников составил 65 (52; 70) лет, в группе контроля — 66 (61; 71) лет. Таким образом, по возрастному составу группы значимо не различались. Участники двух групп были также сопоставимы по полу, индексу массы тела, наличию сопутствующей патологии.

Таблица 1

Базовые характеристики изучаемых групп

Параметры	Группа РДН (n=30)	Контрольная группа (n=30)	p
Возраст, лет	65 (52; 70)	66 (61; 71)	0,184 ¹
Пол, муж. (%) / жен. (%)	14 (47) / 16 (53)	18 (60) / 12 (40)	0,901 ²
ИМТ на момент включения, кг/м ²	33,9 (28,4; 38,1)	32,0 (29,3; 38,0)	0,552 ¹
Курение, да/нет, n (%)	9 (30) / 21 (70)	10 (33,3) / 20 (66,7)	0,797 ²
СОАС, да/нет, n (%)	5 (16,7) / 25 (83,3)	4 (13,3) / 26 (86,7)	0,321 ²
ОНМК/ТИА в анамнезе, да/нет, n (%)	3 (10) / 27 (90)	3 (10) / 27 (90)	0,866 ²
Наличие периферического атеросклероза, да/нет, n (%)	26 (86,7) / 4 (13,3)	26 (86,7) / 4 (13,3)	0,616 ²
САД на момент включения, мм рт.ст.	160 (140; 180)	156 (140; 170)	0,061 ¹
ДАД на момент включения, мм рт.ст.	94 (90; 100)	94 (80; 100)	0,25 ¹
ФВ ЛЖ на момент включения, (%)	58 (52; 64)	61 (49; 65)	0,911 ¹
СКФ на момент включения, мл/мин/1,73 м ²	77,8 (60; 87)	79,9 (59; 87)	0,832 ¹
Гемоглобин, г/л	137 (119; 142)	133 (124; 142)	0,807 ¹
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,3 (6,2; 8,4)	7,1 (6,1; 8,2)	0,994 ¹
СРБ, мг/л	3,51 (1,38; 6,39)	3,33 (2,13; 5,45)	0,88 ¹
ХС, ммоль/л	3,95 (3,20; 4,72)	3,80 (3,40; 4,40)	0,787 ¹
ХС ЛНП, ммоль/л	1,965 (1,51; 2,86)	1,91 (1,62; 2,42)	0,818 ¹
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,75 (0,54; 1,03)	0,76 (0,61; 1,085)	0,506 ¹
ХС ЛВП, ммоль/л	1,04 (0,89; 1,17)	1,02 (0,82; 1,25)	0,944 ¹
Триглицериды, ммоль/л	1,70 (1,17; 2,29)	1,66 (1,33; 2,17)	0,855 ¹
ЛП(а), мг/дл	19,85 (7,37; 32,82)	13,60 (8,50; 61,60)	0,688 ¹
Глюкоза, ммоль/л	9,30 (7,67; 10,12)	10,45 (7,60; 12,40)	0,323 ¹
Гликированный гемоглобин, %	7,6 (6,9; 8,4)	7,8 (6,9; 8,5)	0,39 ¹
НОМА-IR	6,60 (3,73; 11,20)	6,88 (3,90; 21,84)	0,46 ¹

Примечание: данные представлены в виде Ме [Q25; Q75], где Ме — медиана, Q25 и Q75 — интерквартильный размах; p — уровень значимости; ¹ — критерий Манна-Уитни; ² — точный критерий Фишера. ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности ЛП(а) — липопротеин (а), ОНМК/ТИА — острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака, РДН — ренальная денервация, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХС — холестерин, НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance.

гии, статусу курения и результатам лабораторного обследования, в т.ч. определения показателей почечной функции, липидного и углеводного обмена, а также маркеров воспалительных процессов (таблица 1).

Большинство участников исследования в каждой группе имели ожирение различной степени (таблица 1). Также была крайне высока частота периферического атеросклероза (86,7% исследуемых в каждой группе), а у 10% исследуемых в каждой группе в анамнезе имели место сердечно-сосудистые катастрофы.

Все пациенты получали гипогликемическую, гиполипидемическую и многокомпонентную антигипертензивную терапию (таблица 2.1). Несмотря на то, что практически все участники исследования получали статины в максимальных дозах (аторвастатин 80 мг/сут. и розувастатин 40 мг/сут.), а также добавление к терапии эзетимиба, — у большинства участников исследования не были достигнуты целевые значения показателей липидограммы. У всех па-

циентов диагноз СД 2 типа был выставлен за >6 мес. до включения в исследование, в качестве сахароснижающих средств использовался в основном метформин (76,67 и 80%), инсулины различного действия (13,33 и 10%), а в части случаев понадобилось назначение комбинированной терапии (10% в группе вмешательства, 10% в группе контроля). Более подробное описание схем комбинированной сахароснижающей терапии представлено в таблице 2.2.

Антигипертензивная терапия у всех больных включала диуретики, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/сартаны), β-блокаторы, антагонисты кальция.

В исследование были включены пациенты, которым была выполнена полная реваскуляризация методом ЧКВ. Большая часть вмешательств проводилась в бассейне передней межжелудочковой артерии. Все стенты содержали антипролиферативное покрытие. Однако в группе РДН доля имплантированных стентов 3-го поколения была

Таблица 2.1

Характеристика сахароснижающей, антигипертензивной и гиполипидемической терапии

Параметр	Группа РДН (n=30)	Контрольная группа (n=30)	p
Антигипертензивная терапия			
Количество антигипертензивных препаратов	4,00	4,00	
ИАПФ/сартаны, абс. (%)	22/8 (100)	24/6 (100)	0,579 ¹
Диуретики, абс. (%)	30 (100)	30 (100)	
β-блокаторы, абс. (%)	30 (100)	30 (100)	
Антагонисты кальция, абс. (%)	30 (100)	30 (100)	
Гипогликемическая терапия			
Инсулинотерапия + ПССТ	4 (13,33)	3 (10)	0,495 ¹
Метформин	23 (76,67)	24 (80)	0,758 ¹
Комбинированная терапия ПСС	3 (10)	3 (10)	
Гиполипидемическая терапия			
Аторвастатин/Розувастатин	24/6	25/5	0,373 ¹
Статины+ИАХ	7 (23,33)	5 (16,67)	0,232 ¹

Примечание: данные представлены в виде n [%]; p — уровень значимости; ¹ — точный критерий Фишера. РДН — ренальная денервация, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ПССТ — пероральная сахароснижающая терапия, ИАХ — ингибитор абсорбции холестерина.

Таблица 2.2

Распределение схем комбинированной сахароснижающей терапии

Комбинация препаратов	Группа РДН	Контрольная группа
Метформин + Дапаглифлозин	3 (10)	3 (10)
Инсулин + Метформин + Дапаглифлозин	2 (6,7)	1 (3,3)
Инсулин + Дапаглифлозин	2 (6,7)	1 (3,3)
Инсулин + Метформин	—	1 (3,3)

Примечание: данные представлены в виде n (%), РДН — ренальная денервация.

значительно выше. Показатели длины стентированного сегмента на пациента (в среднем 29,00 vs 33,00 мм, соответственно) и количества стентов на 1 пациента статистически значимо не различались между группами.

У всех пациентов РДН прошла без осложнений, технический успех операции составил 100%. При проведении вмешательства было введено 88,5±19,2 мл рентген-контрастного вещества и затрачено 76,5±12,3 мин операционного времени. Из общего количества аблационных воздействий (48,8±6,3) основная доля пришлась на дочерние ветви — 25,0 (15,5-29,8).

В группе РДН был достигнут стойкий гипогликемический эффект: уровень базальной гликемии снизился с 9,3 (7,67; 10,12) до 6,05 (5,2; 8,3) ммоль/л, уровень HbA_{1c} 7,6 (6,9; 8,4) до 6,6 (6,2; 7,2)% (p<0,05) при отсутствии значимых изменений в контрольной группе). Значимо снизилась и степень ИР по индексу НОМА-IR в исследуемой группе: с 6,6 (3,73; 11,2) до 4,76 (2,73; 7,1) (p<0,05).

Во время контрольного визита через 12 мес. в группе РДН кроме стойкого антигипертензивного эффекта в виде снижения систолического АД со 160

(140; 180) до уровня 146 (130; 156) мм рт.ст. было зарегистрировано снижение диастолического АД с 94 (90; 100) до 84 (80; 94) мм рт.ст. (p<0,05) (таблица 3).

В рамках отдаленных клинических последствий в исследуемой группе отмечалось наличие одного случая нефатального инфаркта миокарда с развитием хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса (снижение фракции выброса левого желудочка с 46 до 24%) в бассейне нестентированной артерии, при наличии в контрольной группе случая клинически значимого рестеноза >50%. У данного пациента было выполнено внутрисосудистое ультразвуковое исследование, и подтверждена мальаппозиция стента, как возможная причина рестеноза.

На контроле через 12 мес. при коронарографии отмечено, что поздняя потеря просвета по данным количественного анализа коронарных артерий (QCA) статистически не различалась в исследуемых группах и составила, в среднем, 21,8 (17,3-28,8)% в группе РДН vs 26,3 (19,5-34,0)% в группе контроля (p=0,09) (таблица 4).

Анализ получаемой медикаментозной терапии на заключительном визите в группе РДН выявил

Таблица 3

Клинико-инструментальные и лабораторные показатели
при контрольном визите через 12 мес.

Параметры	Группа РДН (n=27)	Контрольная группа (n=27)	p
ИМТ при контрольном визите, кг/м ²	34,00 (20,27; 36,95)	30,32 (28,83; 36,00)	
Рестеноз при контрольном визите, да/нет, n (%)	0 (0)/27 (100)	1 (3,7)/26 (96,3)	
МАСЕ, да/нет, n (%)	1 (3,7)/26 (96,3)	0 (0)/27 (100)	
САД при контрольном визите, мм рт.ст.	146 (130; 156)*	150 (136; 164)	p=0,001 ¹
ДАД при контрольном визите, мм рт.ст.	84 (80; 94)*	94 (80; 96)	p=0,001 ¹
ФВ ЛЖ при контрольном визите, (%)	61 (60; 67)	60 (53; 65)	
СКФ при контрольном визите, мл/мин/1,73 м ²	74 (60,25; 80,5)	84,5 (66; 87,75)	
Гемоглобин, г/л	134 (125; 139)	136 (125; 145)	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,9 (5,4; 7,7)	7,1 (6,2; 7,5)	
СРБ, мг/л	2,48 (1,33; 4,93)	2,49 (2,01; 3,51)	
ХС, ммоль/л	3,7 (3,3; 4,7)	3,6 (3,3; 4,4)	
ХС ЛНП, ммоль/л	1,90 (1,18; 2,58)	1,70 (1,53; 2,09)	
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,68 (0,41; 0,82)	0,72 (0,42; 1,07)	
ХС ЛВП, ммоль/л	1,15 (0,94; 1,32)	1,13 (0,99; 1,45)	
Триглицериды, ммоль/л	1,47 (0,90; 1,77)	1,57 (0,91; 2,33)	
Глюкоза, ммоль/л	6,05 (5,20; 8,30)*	9,30 (7,90; 11,75)	p=0,008 ¹
Гликированный гемоглобин, %	6,6 (6,2; 7,2)*	7,4 (6,7; 8,5)	p=0,047 ¹
НОМА-IR	4,76 (2,73; 7,10)*	7,68 (4,80; 14,84)	p=0,032 ¹

Примечание: данные представлены в виде Me [Q25; Q75], где Me — медиана, Q25-Q75 — интерквартильный размах; p — уровень значимости; ¹ — критерий Манна-Уитни; * — p<0,05 по критерию Уилкоксона. ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, РДН — ренальная денервация, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХС — холестерин, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, MACE — Major Adverse Cardiac Events, HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance.

положительную динамику в виде уменьшения количества антигипертензивных препаратов (таблица 5). Лучший контроль АД в группе вмешательства сопровождался выраженной тенденцией к сокращению числа компонентов антигипертензивной терапии за счет отмены приема менее значимых для долгосрочного прогноза диуретических препаратов и блокаторов кальциевых каналов.

В рамках изменений в сахароснижающей терапии, согласованных с эндокринологом учреждения, у 1 пациента в группе РДН удалось снизить вводимую дозу инсулина длительного действия с 62 до 34 ед./сут. У 2 участников группы РДН в меньшую сторону была скорректирована суточная доза метформина, однако аналогичные изменения были проведены и у двух участников в группе контроля. Поскольку изменения в сахароснижающей терапии должны проводиться с осторожностью под регулярным контролем гликемического профиля, уровня HbA_{1c} и согласования тактики с эндокринологом, других случаев коррекции сахароснижающей терапии в рамках периода наблюдения не было.

Шесть участников исследования (3 в группе вмешательства, 3 в группе контроля) не явились на контрольный визит в связи с отказом от дальнейшего участия в исследовании.

Обсуждение

Ожирение, АГ, дислипидемия и нарушения углеводного обмена тесно взаимосвязаны и относятся к установленным ФР сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с широкой распространенностью данных состояний в современной популяции, постоянно ведется поиск эффективных и безопасных методов воздействия на данные ФР. Немаловажным звеном патогенеза, связывающего все вышеперечисленные состояния, является ИР. Показано, что ~50% пациентов с эссенциальной АГ имеют резистентность к инсулину [24]. Гипертонус симпатической нервной системы и ее влияние на метаболизм организма может привести к ИР и развитию метаболического синдрома, ожирения и, в конечном итоге, СД 2 типа [25].

В настоящее время активно проводится поиск механизмов воздействия на симпатическое звено регуляции гомеостаза. В конечном итоге, как было оговорено ранее, медицинское сообщество предложило проведение РДН как возможного метода селективного аппаратного воздействия на симпатическую иннервацию почек и ренин-альдостерон-ангиотензиновую систему. Вплоть до настоящего времени в литературе не было представлено результатов исследований с комплексной оценкой приме-

Таблица 4

Результаты коронарографии

Параметры	Группа РДН (n=30)	Контрольная группа (n=30)	p
	Исходные данные		
Артерии, подвергшиеся стентированию:			
ОС ЛКА	2 (6,67)	1 (3,33)	1,000
ПМЖВ	18 (60)	13 (43,33)	0,196
ОВ	4 (13,33)	8 (26,67)	0,333
ПКА	8 (26,67)	8 (26,67)	1,000
ДВ	1 (3,33)	1 (3,33)	1,000
ВТК	0	2 (6,67)	0,492
ЗБВ	0	1 (3,33)	1,000
Количество имплантированных стентов с лекарственным покрытием:	38	42	0,695
1	23 (76,67)	22 (73,33)	
2	6 (20)	5 (16,67)	
3	1 (3,33)	2 (6,67)	
4	0	1 (3,33)	
Количество стентов на 1 пациента	1,27	1,4	
Лекарственное покрытие:			0,064
Зотаролимус	15 (50)	14 (46,67)	
Эверолимус	5 (16,67)	14 (46,67)	
Сиралимус	10 (33,33)	4 (13,33)	
Поколение стентов, выделяющих лекарственный препарат:			<0,001
2-е поколение	20 (66,67)	26 (86,67)	
3-е поколение	10 (33,33)	4 (13,33)	
Общая длина стентированных сегментов на 1 пациента, мм	29 (23; 38)	33 (26; 46)	0,390
Через 12 мес.			
	n=27	n=27	
Среднее значение поздней потери просвета, %	21,8 (17,3-28,8)	26,3 (19,5-34,0)	0,09
Рестеноз >50%	0	1	
Стеноз >50% в нативном русле	1	0	

Примечание: ВТК — ветвь тупого края, ДВ — диагональная ветвь, ЗБВ — заднебоковая ветвь, ОВ — огибающая ветвь, ОС ЛКА — общий ствол левой коронарной артерии, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, РДН — ренальная денервация.

Таблица 5

Изменения антигипертензивной терапии

Параметр	Группа РДН		Контрольная группа	
	На момент включения (n=30)	Контрольный визит (n=27)	На момент включения (n=30)	Контрольный визит (n=27)
Антигипертензивная терапия				
Количество препаратов	4,00	4,00 (2,00; 4,00)	4,00	4,00 (3,00; 4,00)
ИАПФ/сартаны, абс. (%)	22/8 (100)	21/6 (100)	24/6 (100)	22/5 (100)
Диуретики, абс. (%)	30 (100)	16 (60), p=0,048	30 (100)	25 (93)
β-блокаторы, абс. (%)	30 (100)	23 (85)	30 (100)	27 (100)
Антагонисты кальция, абс. (%)	30 (100)	18 (67), p=0,073	30 (100)	23 (85)

Примечание: данные представлены в виде Me [Q25; Q75], где Me — медиана, Q25 и Q75 — интерквартильный размах, p — уровень значимости. ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, РДН — ренальная денервация.

нения РДН у мультиморбидных пациентов с сочетанием АГ, СД и ИБС.

В России значительный опыт в изучении эффектов РДН принадлежит исследователям из Томского НМИЦ. Помимо основного антигипертензивного эффекта исследователи под руководством Фальковской А. Ю. (2015) продемонстрировали

выраженный гипогликемический эффект РДН: динамика снижения уровня HbA_{1c} через 6 мес. составила -1,1% (p=0,04), уровня глюкозы натощак — -1,0 ммоль/л (p=0,07) [26]. Однако эти результаты были получены при применении катетера для РДН старого поколения. В настоящем исследовании, где применялся катетер нового поколения, показана

аналогичная положительная динамика исследуемых параметров углеводного обмена уже на более длительном временном интервале, что подтверждает положительное воздействие процедуры РДН на контроль гликемии у пациентов с СД 2 типа.

Опыт отечественных специалистов, изучавших применение метода РДН у пациентов с сочетанием АГ и СД, коснулся и другого клинически значимого спектра вопросов, а именно выявления предикторов наибольшей эффективности РДН и возможности ее нефропротективного влияния. Согласно проспективному исследованию 2021г, в качестве предикторов максимальной эффективности применения РДН у пациентов с АГ и СД были предложены общее периферическое сосудистое сопротивление и среднее отношение E/e' (отношение ранней диастолической скорости потока митрального клапана к средней ранней диастолической скорости движения митрального кольца)².

Целью последующего проспективного исследования стала оценка отсроченных эффектов РДН (через 12 мес.) на динамику почечного сосудистого сопротивления, СКФ и АД [27]. Согласно данному исследованию, РДН значительно снижает почечное сосудистое сопротивление у пациентов с исходно высоким значением данного показателя ($>0,7$). При этом в течение 12 мес. уровень СКФ оставался стабильным, что отражает важное значение РДН в замедлении прогрессирования диабетической нефропатии.

Проанализировав литературные данные, мы пришли к выводу, что ввиду крайне малого количества исследований по данной теме уровень клинически значимого ожидаемого эффекта определить не представляется возможным. В связи с этим дизайн исследования строился исходя из гипотезы вероятного плеiotропного эффекта РДН.

К ограничениям данного исследования стоит отнести отсутствие ослепления, что, безусловно, не позволяет однозначно судить об окончательной эффективности нового лечебного подхода, однако полученная информация может быть использована для планирования последующих крупномасштабных рандомизированных клинических исследований.

В рамках технической стороны интервенции не стоит упускать из вида, что использование современного многополюсного катетера для РДН (Spyral) не избавляет от поиска и согласования в профессиональной среде четких интраоперационных критериев эффективности РДН и внедрения метода контроля непосредственного послеоперационного успеха процедуры.

Следующее ограничение исследования связано с потенциальным влиянием антигипертензивных препаратов на показатели углеводного обмена. Как известно, изменение дозы антигипертензивных препаратов может влиять на чувствительность к инсулину (например, β -адреноблокаторов, диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента).

Существует несколько методов оценки ИР. Наиболее точным методом, признанным "золотым стандартом" оценки ИР, является эуликемический гиперинсулинемический клэмп. Результаты, полученные в ходе этого теста, достоверны и воспроизводимы как при СД, так и у здоровых людей. Однако этот метод отличается достаточной трудоемкостью в исполнении и высокой стоимостью реализации. В качестве альтернативных методов определения ИР в исследованиях используются не прямые способы с расчетом так называемых математических индексов, основанных на определении уровня глюкозы и инсулина плазмы натощак или в ходе перорального глюкозо-толерантного теста. В ранее описанных исследованиях, посвященных изучению влияния РДН на метаболизм глюкозы, как и в настоящем исследовании, был применен индекс НОМА-IR. Ограничения использования данного метода связаны с достаточно большим индивидуальным разбросом данных. На основании его результатов не рекомендуется принимать решение о назначении сахароснижающей терапии, но для динамического наблюдения он крайне удобен и релевантен.

Согласно литературным данным пациенты, страдающие СД 2 типа, имеют более высокий риск развития рестеноза вследствие избыточной неоинтимальной гиперплазии, гиперкоагуляции, выраженной воспалительной реакции, эндотелиальной дисфункции и более частого наличия сопутствующих заболеваний [28]. В эпоху голометаллических стентов СД был независимым ФР как для развития внутривенного рестеноза, так и для возникновения серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) после ЧКВ [29]. Пока остается неизученным вопрос, подвержены ли диабетики более высокому риску развития рестеноза в эпоху активного использования стентов с антипролиферативным покрытием. Результаты клинических исследований последних лет дают противоречивые данные о взаимосвязи СД и развития рестеноза после имплантации стентов, выделяющих лекарственный препарат [30]. Также не имеем точного представления, насколько исходы и клинические проявления у пациентов с СД, у которых развивается рестеноз в стентах новой генерации, хуже по сравнению с пациентами без СД, поскольку имеющихся данных недостаточно [8].

За последние годы стенты с антипролиферативным покрытием претерпели значительные из-

² Manukyan M, Falkovskaya A, Mordovin V, et al. Predictors of antihypertensive efficiency of renal denervation in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus. Eur Heart J. 2021;42(Suppl 1):ehab724.2374, doi:10.1093/eurheartj/724.2374.

менения как в своей платформе (переход на новые сплавы и создание стентов с тонкими балками), так и в появлении нового биоразлагаемого полимерного покрытия, доставляющего цитостатик. В настоящий момент в клинической практике доступны обе генерации стентов, выделяющих лекарственное покрытие. Несмотря на очевидные изменения в своей конфигурации, явных преимуществ одного поколения над другим по результатам многочисленных исследований выявлено не было [31].

В настоящем исследовании в обеих группах в большинстве случаев пациентам были имплантированы стенты 2-го поколения, что отражает общую тенденцию как для РФ, так и для всего мира. По данным QCA через 12 мес. существенной разницы по среднему значению поздней потери просвета стентированного сегмента между группами получено не было, несмотря на тот факт, что в основной группе достоверно чаще имплантировали стенты 3-го поколения.

Уровень гликемии на момент проведения ЧКВ и в послеоперационном периоде имеет важное значение в развитии рестеноза [32]. Наряду с этим фактом, многочисленные исследования связывают уровень резистентности к инсулину с частотой развития рестеноза после имплантации стентов, выделяющих лекарственный препарат [33, 34]. Когортное исследование 2015г показало, что исходное значение степени ИР (индекс НОМА-IR) повышает риски развития рестеноза как у пациентов с СД, так и у пациентов без СД (отношение шансов 1,476, 95% доверительный интервал: 1,227-1,776 ($p < 0,001$)) [33].

В настоящем исследовании, несмотря на значимое снижение базовой гликемии, уровня HbA_{1c} и степени ИР после РДН, среднее значение процента поздней потери просвета через 12 мес. не имело существенных различий между группами. Стоит отметить, что дизайн исследования не предполагал изучения прямого влияния РДН на сохранность просвета стента с лекарственным покрытием у пациентов с СД. И, возможно, только при более длительном периоде наблюдения и большей выборке пациентов эту корреляцию можно будет выявить. Еще одним ограничением исследования является отсутствие внутрисосудистого контроля результатов имплантации стентов с помощью вну-

трисосудистого ультразвука и оптической когерентной томографии.

Как консервативная тактика ведения, так и сочетание РДН с оптимальной медикаментозной терапией привели к определенным положительным эффектам за время наблюдения, однако РДН оказала более выраженный положительный эффект без увеличения риска осложнений и неблагоприятных побочных эффектов. Таким образом, представленные в исследовании результаты могут позволить открыть новые горизонты в лечении коморбидных пациентов.

Заключение

С момента публикации рекомендаций Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с АГ в 2018г, в которых аппаратные методы лечения АГ не рекомендовались в рутинной клинической практике, ряд исследований показал возможности применения РДН у пациентов с неконтролируемой АГ. Учитывая все большую распространенность проблемы полиморбидности в клинической практике, представленное исследование выходит за рамки оценки изолированного эффекта РДН на контроль АГ, но также показывает возможности применения данного вмешательства у лиц с сочетанием АГ, СД 2 типа, ИБС и периферического атеросклероза.

Применение РДН за счет воздействия на нейрогуморальную регуляцию метаболизма имеет системные эффекты у лиц с полиморбидной патологией в виде положительного эффекта на контроль уровня АД, показатели углеводного обмена и на степень ИР. Характер проведенного исследования не позволяет непосредственно объяснить механизмы плеiotропных эффектов РДН, однако подтверждает наличие благоприятных клинических эффектов и безопасность данного вмешательства у полиморбидных пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, что открывает возможности более широкого изучения и внедрения данной интервенционной процедуры в клиническую практику.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках государственного задания (Регистрационный № 121021100121-6).

Литература/References

- Massi-Benedetti M. The cost of diabetes Type II in Europe: the CODE-2 Study. *Diabetologia*. 2002;45(7):S1-4. doi:10.1007/s00125-002-0860-3.
- Fishman SL, et al. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review. *Mol Med*. 2018;24(1):59. doi:10.1186/s10020-018-0060-3.
- Jankauskas SS, Kansakar U, Varzideh F, et al. Heart failure in diabetes. *Metabolism*. 2021;154910. doi:10.1016/j.metabol.2021.154910.
- Ruiz HH, Ramasamy R, Schmidt AM. Advanced glycation end products: building on the concept of the "Common Soil" in metabolic disease. *Endocrinology*. 2020;161(1). doi:10.1210/endo/bqz006.
- Shu J, Matarese A, Santulli G. Diabetes, body fat, skeletal muscle, and hypertension: the ominous chiasmus? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(2):239-42. doi:10.1111/jch.13453.
- Shu J, Santulli G. Update on peripheral artery disease: epidemiology and evidence-based facts. *Atherosclerosis*. 2018;275:379-81. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.033.

7. Mone P, Pansini A, Rizzo M, Minicucci F, Mauro C. St-elevation myocardial infarction patients with hyperglycemia: effects of intravenous adenosine. *Am J Med Sci.* 2021. doi:10.1016/j.amjms.2021.06.025.
8. Paramasivam G, Devasia T, Jayaram A, Rao MS, Vijayvergiya R, Nayak K. In-stent restenosis of drug-eluting stents in patients with diabetes mellitus: clinical presentation, angiographic features, and outcomes. *Anatol J Cardiol.* 2020;23(1):28-34. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2019.72916.
9. Zhao L, Zhu W, Zhang X, He D, Guo C. Effect of diabetes mellitus on long-term outcomes after repeat drug-eluting stent implantation for in-stent restenosis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):16. doi:10.1186/s12872-016-0445-6.
10. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. by the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль по материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728880020144414.
11. 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.
12. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation.* 2011;123:1940-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.991869.
13. Chen W, Chang Y, He L, et al. Effect of renal sympathetic denervation on hepatic glucose metabolism and blood pressure in a rat model of insulin resistance. *J Hypertens.* 2016;34:2465-74. doi:10.1097/HJH.0000000000001087.
14. 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.
15. 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.
16. 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, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet.* 2017;390(10108):2160-70. doi:10.1016/S0140-6736(17)32281-X.
17. 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.
18. Sesa-Ashton G, Nolde JM, Muelle I, et al. Catheter-Based Renal Denervation: 9-Year Follow-Up Data on Safety and Blood Pressure Reduction in Patients With Resistant Hypertension. 2023;80(4):811-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20853.
19. Barbato E, Azizi M, Schmieder RE, et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2023; 44(15):1313-30. doi:10.1093/eurheartj/ehad054.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Zhang Z, Liu K, Xiao S, et al. Effects of catheter based renal denervation on glycemic control and lipid levels: a systematic review and meta analysis. *Acta Diabetol.* 2021;58:603-14. doi:10.1007/s00592-020-01659-6.
24. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative metaanalysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375:2215-22. doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
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. Falkovskaya AY, Mordovin VF, Pekarsky SY, et al. Dynamics of glycemic control after renal denervation in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2015;14(5):82-90. (In Russ.) Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. и др. Динамика состояния углеводного обмена после ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Бюллетень сибирской медицины.* 2015;14(5):82-90. doi:10.20538/1682-0363-2015-5-82-90.
27. Manukyan M, Falkovskaya A, Mordovin V, et al. Favorable effect of renal denervation on elevated renal vascular resistance in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1010546. doi:10.3389/fcvm.2022.1010546.
28. Iijima R, Ndrepepa G, Mehili J, et al. Impact of diabetes mellitus on long-term outcomes in the drug-eluting stent era. *Am Heart J.* 2007;154:688-93. doi:10.1016/j.ahj.2007.06.005.
29. Stettler C, Allemann S, Wandel S, et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ.* 2008;337:a1331. doi:10.1136/bmj.a1331.
30. Billinger M, Räber L, Hitz S, et al. Long-term clinical and angiographic outcomes of diabetic patients after revascularization with early generation drug-eluting stents. *Am Heart J.* 2012;163:876-86. doi:10.1016/j.ahj.2012.02.014.
31. Kobayashi T, Sotomi Y, Suzuki S, et al. Five-year clinical efficacy and safety of contemporary thin-strut biodegradable polymer versus durable polymer drug-eluting stents: a systematic review and meta-analysis of 9 randomized controlled trials. *Cardiovasc Interv Ther.* 2020;35(3):250-8. doi:10.1007/s12928-019-00613-w.
32. Mone P, Gambardella J, Minicucci F, et al. Hyperglycemia drives stent restenosis in STEMI patients. *Diabetes Care.* 2021;44(11):e192-3. doi:10.2337/dc21-0939.
33. Zhao LP, Xu WT, Wang L, et al. Influence of insulin resistance on in-stent restenosis in patients undergoing coronary drug-eluting stent implantation after long-term angiographic follow-up. *Coron Artery Dis.* 2015;26(1):5-10. doi:10.1097/MCA.0000000000000170.
34. Hong SJ, Kim MH, Ahn TH, et al. Multiple predictors of coronary restenosis after drug-eluting stent implantation in patients with diabetes. *Heart.* 2006;92(8):1119-24. doi:10.1136/hrt.2005.075960.