

Влияние ренальной денервации на уровни биомаркеров крови у пациентов с резистентной артериальной гипертензией, сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца через 12 месяцев наблюдения

Араблинский Н. А., Фещенко Д. А., Метельская В. А., Тимофеев Ю. С., Шукуров Ф. Б., Талиуридзе М. Т., Васильев Д. К., Драпкина О. М.

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

Цель. Изучить эффекты катетерной ренальной денервации (РДН) на уровни биомаркеров крови у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью и сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материал и методы. 60 пациентов с истинно резистентной артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с СД 2 типа и ишемической болезнью сердца после полной реваскуляризации миокарда методом чрескожного коронарного вмешательства были включены в проспективное наблюдательное нерандомизированное исследование. Пациенты были распределены в соотношении 1:1 в группу вмешательства и группу контроля. РДН проводилась бедренным доступом катетером Spyral (Medtronic, USA). Первичная конечная точка — изменение активности ренина плазмы крови через 12 мес. Результаты представлены как Ме (Q25; Q75).

Результаты. В группе вмешательства достоверно значимо снизилась активность ренина плазмы крови с 4,65 (1,88; 7,79) до 2,21 (0,87; 5,49) нг/мл/ч; ангиотензина-1 с 1,73 (0,34; 3,22) до 0,46 (0,31; 1,95) нг/мл; альдостерона со 131 (78; 173) до 118 (68; 153) пг/мл — для всех показателей $p < 0,05$; без значимой динамики в группе контроля. Подтверждено снижение офисного систолического и диастолического артериального давления, при этом наибольший антигипертензивный эффект достигнут в группе высокорениновой АГ (активность ренина при включении в исследование $> 6,5$ нг/мл/ч), степень снижения уровня артериального давления коррелировала со степенью снижения активности ренина плазмы ($r = 0,85$; $p < 0,05$). Выявлен достоверно значимый положительный эффект РДН на снижение уровней С-реактивного белка, гликемии натощак, гликированного гемоглобина, триглицеридов (для всех показателей $p < 0,05$; без значимой динамики в группе контроля). По частоте развития крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий группы вмешательства и контроля статистически не различа-

лись, уровень скорости клубочковой фильтрации был сопоставим у участников обеих групп и не изменился в динамике.

Заключение. Применение РДН в группе коморбидных пациентов безопасно и позволяет добиться лучшего контроля модифицируемых факторов риска прогрессирования АГ и СД 2 типа за счет положительного влияния на уровень артериального давления, параметров углеводного обмена и регуляторные факторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и факторы системной воспалительной реакции.

Ключевые слова: ренальная денервация, радиочастотная абляция, артериальная гипертензия, сахарный диабет, плазменная активность ренина.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 22/09-2024

Рецензия получена 30/09-2024

Принята к публикации 06/11-2024



Для цитирования: Араблинский Н. А., Фещенко Д. А., Метельская В. А., Тимофеев Ю. С., Шукуров Ф. Б., Талиуридзе М. Т., Васильев Д. К., Драпкина О. М. Влияние ренальной денервации на уровни биомаркеров крови у пациентов с резистентной артериальной гипертензией, сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца через 12 месяцев наблюдения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4210. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4210. EDN WDIWAU

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nekit1868@yandex.ru

[Араблинский Н. А. — врач-кардиолог, врач по РЭВДил, м.н.с. отдела рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии им. проф. В. П. Мазаева, аспирант, ORCID: 0000-0002-7294-7274, Фещенко Д. А. — врач по РЭВДил, м.н.с. лаборатории интервенционной радиологии, зав. операционным блоком, ORCID: 0000-0003-3851-4544, Метельская В. А. — д.б.н., профессор, г.н.с. лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н. В. Перовой отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Тимофеев Ю. С. — к.м.н., с.н.с., руководитель лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н. В. Перовой отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-9305-6713, Шукуров Ф. Б. — к.м.н., с.н.с., врач по РЭВДил, руководитель лаборатории интервенционной радиологии, ORCID: 0000-0001-7307-1502, Талиуридзе М. Т. — врач по РЭВДил, м.н.с. лаборатории интервенционной радиологии, ORCID: 0000-0002-5341-6275, Васильев Д. К. — к.м.н., врач по РЭВДил, руководитель отдела рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии им. проф. В. П. Мазаева, ORCID: 0000-0002-3905-735X, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Effect of renal denervation on blood biomarker levels in patients with resistant hypertension, diabetes and coronary artery disease after 12-month follow-up

Arablinsky N. A., Feshchenko D. A., Metelskaya V. A., Timofeev Yu. S., Shukurov F. B., Taliuridze M. T., Vasiliev D. K., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To study the effects of catheter renal denervation (RDN) on blood biomarker levels in patients with cardiovascular comorbidity and type 2 diabetes (T2D).

Material and methods. Sixty patients with true resistant hypertension (HTN) in combination with T2D and coronary artery disease after complete myocardial revascularization using percutaneous coronary intervention were included in a prospective observational non-randomized study. Patients were distributed in a 1:1 ratio into the intervention group and the control group. RDN was performed through femoral access using a Spyral system (Medtronic, USA). The primary endpoint was the change in plasma renin activity after 12 months. The results are presented as Me (Q25; Q75).

Results. In the intervention group, plasma renin activity significantly decreased from 4,65 (1,88; 7,79) to 2,21 (0,87; 5,49) ng/ml/h; angiotensin-I from 1,73 (0,34; 3,22) to 0,46 (0,31; 1,95) ng/ml; aldosterone from 131 (78; 173) to 118 (68; 153) pg/ml ($p < 0,05$ for all). There were no significant changes in the control group. A decrease in office systolic and diastolic blood pressure was confirmed, with the greatest antihypertensive effect achieved in the high-renin hypertension group (renin activity at inclusion $> 6,5$ ng/ml/h). The blood pressure decreases correlated with decrease in plasma renin activity ($r = 0,85$; $p < 0,05$). A significantly positive effect of RDN on reducing the levels of C-reactive protein, fasting glucose, glycated hemoglobin, and triglycerides was revealed ($p < 0,05$ for all), without significant changes in the control group. The intervention and control groups did not statistically differ in the incidence of major adverse cardiovascular events, the glomerular filtration rate was comparable in both groups and did not change over time.

Conclusion. The use of RDN in comorbid patients is safe and allows for better control of modifiable risk factors for the progression of HTN and

T2D due to an improvement of blood pressure, carbohydrate metabolism parameters, regulatory factors of the renin-angiotensin-aldosterone system, and factors of the systemic inflammatory response.

Keywords: renal denervation, radiofrequency ablation, hypertension, diabetes, plasma renin activity.

Relationships and Activities: none.

Arablinsky N. A.* ORCID: 0000-0002-7294-7274, Feshchenko D. A. ORCID: 0000-0003-3851-4544, Metelskaya V. A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Timofeev Yu. S. ORCID: 0000-0001-9305-6713, Shukurov F. B. ORCID: 0000-0001-7307-1502, Taliuridze M. T. ORCID: 0000-0002-5341-6275, Vasiliev D. K. ORCID: 0000-0002-3905-735X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
nekit1868@yandex.ru

Received: 22/09-2024

Revision Received: 30/09-2024

Accepted: 06/11-2024

For citation: Arablinsky N. A., Feshchenko D. A., Metelskaya V. A., Timofeev Yu. S., Shukurov F. B., Taliuridze M. T., Vasiliev D. K., Drapkina O. M. Effect of renal denervation on blood biomarker levels in patients with resistant hypertension, diabetes and coronary artery disease after 12-month follow-up. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(12):4210. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4210. EDN WDWAW

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РДН — ренальная денервация, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СНС — симпатическая нервная система, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Введение

Несмотря на значительный прогресс в качестве оказания медицинской помощи, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смерти в Российской Федерации [1]. Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) имеют ряд общих механизмов развития и прогрессирования, а их осложнения в рамках микро- и макроангиопатий во многом пересекаются, что делает эти два заболевания основными факторами риска развития сосудистых катастроф.

Одним из ключевых звеньев, замыкающих порочный круг развития и прогрессирования АГ, является дисбаланс ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В крови главным эффекторным пептидом РААС является ангиотензин, образование которого из неактивного предшественника осуществляется ферментом ренином. Ренин синтезируется в юкстагломерулярном аппарате почек и поступает в кровоток в ответ на почечную симпатическую активацию. Повышение

активности данных показателей прогностически неблагоприятно при АГ [2]. Именно поэтому в настоящем исследовании фокус обращен на изменение концентрации ангиотензина-I и плазменной активности ренина. Кроме РААС почки во многом задействованы в регуляторных механизмах, осуществляемых симпатическим звеном (СНС) вегетативной нервной системы. Повышение активности СНС всегда сопровождается выраженной активацией медиаторов, вызывающих задержку натрия (в частности, альдостерона), и одновременной депрессией факторов, усиливающих его экскрецию [3]. Альдостерон — минералокортикоидный стероидный гормон, преимущественно синтезирующийся клубочковой зоной коркового вещества надпочечников под регуляцией ангиотензина II. Его эффекты обуславливают накопление натрия и способствуют возрастанию объема циркулирующей крови, что приводит к увеличению системного АД и увеличению вывода калия из организма. Все перечисленное имеет большое значение

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Ренальная денервация (РДН) — это интервенционная процедура.
- РДН патогенетически обоснована в лечении резистентной артериальной гипертензии (АГ), однако другие эффекты РДН остаются не до конца изученными.
- В связи с возвращением методики в арсенал интервенционных специалистов, крайне важным является продолжение изучения эффектов РДН как на клиническом, так и на фундаментальном физиологическом уровне для лучшего понимания возможностей и ограничений использования методики у различных групп пациентов.

Что добавляют результаты исследования?

- По результатам исследования подтверждена безопасность использования РДН в группе коморбидных пациентов и показаны положительные эффекты методики в контексте лучшего контроля модифицируемых факторов риска прогрессирования АГ и сахарного диабета за счет положительного влияния на уровень артериального давления, параметров углеводного обмена и регуляторные факторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и факторы системной воспалительной реакции.

Key messages

What is already known about the subject?

- Renal denervation (RDN) is an interventional procedure.
- RDN is pathogenetically justified in the treatment of resistant hypertension (HTN), but other effects of RDN remain incompletely understood.
- In connection with the return of the technique to real-world interventional practice, study of RDN effects both at the clinical and fundamental physiological levels is important for a better understanding of its potential and limitations in various groups of patients.

What might this study add?

- The study results confirmed the RDN safety in a group of comorbid patients and showed its favorable effects in the context of better control of modifiable risk factors for the progression of HTN and diabetes due to an improvement of blood pressure, carbohydrate metabolism parameters and regulatory factors of the renin-angiotensin-aldosterone system and factors of the systemic inflammatory response.

в патогенезе развития и прогрессирования АГ [4]. С учётом существования двух факторов, оказывающих ключевое влияние на уровень АД (объем циркулирующей крови и факторы РААС, поддерживающие периферическое сосудистое сопротивление), Laragh JH, et al. (2011) было выделено два патогенетических варианта АГ [5]. Первый представлен объем-зависимой (натрий-зависимой) АГ вследствие увеличения объема циркулирующей крови. Второй вариант характеризуется чрезмерной активацией РААС — ренин-зависимая АГ. Диагностический подход, основанный на определении плазменной активности ренина, базируется на концепции, согласно которой независимо от текущего медикаментозного лечения субнормальная активность ренина плазмы (<6,5 нг/мл/ч) указывает на объем-зависимую АГ с задержкой натрия и жидкости в организме, в то время как значение >6,5 нг/мл/ч указывает на ренин-зависимую АГ с чрезмерной активацией РААС и сужением сосудов [6, 7].

Как выяснилось, кроме привычных клиницистам РААС и СНС, в механизмах поддержания АГ и СД задействованы и факторы иммунной защиты — провоспалительные цитокины [8]. Гиперактивация РААС и СНС тесно сопряжена с воспалительными процессами в стенке сосудов и микро-

циркулярном русле, что в свою очередь приводит к цитокиновому дисбалансу, поддерживающему высокую активность вышеназванных систем регуляции. Кроме сосудистого компонента, в поддержании вялотекущего воспаления важна и роль жировой ткани, поскольку адипоциты обладают выраженной модулирующей метаболизм активностью.

К важнейшим гуморальным агентам висцеральной жировой ткани можно отнести адипонектин и лептин. Адипонектин — пептидный гормон, продуцируемый как в жировой ткани, так (в меньшей степени) и в других органах [9]. В организме этот гормон выполняет множество различных функций, в частности: участвует в анитиатерогенной защите, ингибирует молекулы адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам, препятствуя тем самым их связыванию с эндотелием и предотвращая образование пенистых клеток из макрофагов и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки [9, 10]. Кроме того, описано влияние адипонектина на содержание глюкозы в плазме крови; действительно, подавляя активность ферментов глюконеогенеза печени, он снижает образование эндогенной глюкозы, увеличивает транспорт глюкозы в мышцы, активирует окисление жирных кислот и повышает чувствительность

тканей к инсулину, тем самым препятствуя развитию инсулинорезистентности и, в конечном счете СД 2 типа [10]. Еще один пептидный гормон, лептин, также продуцируется адипоцитами жировой ткани. Его действие осуществляется посредством модуляции работы центра голода и насыщения гипоталамуса. При выработке адипоцитами лептина, снижается секреция нейропептида-Y, основная роль которого состоит в индукции чувства голода. Таким образом, лептин контролирует аппетит и пищевое поведение [11].

Как уже отмечалось ранее, коморбидность АГ с СД во многом оказывает синергичное повреждающее воздействие на органы-мишени, в т.ч. на паренхиму и сосуды почек. Темпы ухудшения почечной функции в группе данных коморбидных пациентов напрямую зависят от уровня артериального давления (АД) и ряда других факторов, например, высокого индекса массы тела, повышенного уровня триглицеридов (ТГ), курения и др. [12, 13]. Сочетание метаболического синдрома или СД с АГ ассоциируется с наиболее высоким риском почечных осложнений, и необходимость поиска эффективных лечебных стратегий, направленных на сохранение структуры и функции почки, становится одной из первостепенных задач. К сожалению, применение медикаментозных схем, в первую очередь блокаторов РААС, при наличии у пациента СД может быть не столь эффективно, как при их использовании у пациентов без данной коморбидности, что диктует постоянный поиск других эффективных и безопасных методов воздействия на оба этих заболевания [14].

Катетерная ренальная денервация (РДН) — малоинвазивный метод, нацеленный на деструкцию нервных волокон, расположенных в адвентиции почечных артерий [15]. Благодаря селективному воздействию на сплетения симпатических нервных волокон, с высокой плотностью расположенных в данной локализации, РДН способна оказать ряд важных клинических эффектов, в первую очередь связанных с воздействием на нейрогуморальную регуляцию различных процессов в организме [16]. Основным результатом применения РДН стоит считать ее антигипертензивный эффект, в настоящее время достоверно изученный и закрепленный в клинических рекомендациях¹. Однако результаты исследований по изучению других системных эффектов РДН носят разрозненный и иногда противоречивый характер. Отчасти это объяснимо длительным применением методики в исключительно научных целях ввиду неоднозначных результатов,

полученных в начале ее внедрения в практику [17]. В настоящее время еще не получены результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований по определению плейотропных эффектов РДН, поэтому мнение врачебного сообщества во многом складывается из результатов отдельных наблюдательных исследований, часто с малым объемом выборки и коротким периодом наблюдения [18-20]. В связи с возвращением методики в арсенал интервенционных специалистов, крайне важным является продолжение изучения эффектов РДН на различные состояния, обусловленные гиперактивацией СНС как на клиническом, так и на фундаментальном физиологическом уровне для лучшего понимания возможностей и ограничений использования данной процедуры у различных групп пациентов.

Цель настоящей работы — выяснить, влияет ли РДН на изменение уровня лабораторных показателей и биомаркеров крови у пациентов с резистентной АГ, СД 2 типа и сердечно-сосудистой коморбидностью через 12 мес. наблюдения после процедуры в сравнении с участниками контрольной группы.

Материал и методы

60 пациентов с резистентной АГ в сочетании с СД 2 типа и ишемической болезнью (ИБС) сердца после полной реваскуляризации миокарда методом чрескожного коронарного вмешательства были включены в проспективное наблюдательное нерандомизированное исследование. Исследование проводилось в период 2022-2024гг 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 >4 нед. до скрининга (оценка приверженности к терапии проводилась, исходя из результатов опросника Мориски-Грина 4 и ВМQ-опросника); 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 (расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м²), аномалией развития и/или атеросклеротическим поражением почечных артерий (стеноз $>60\%$), 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. Участники были информированы о необходимости соблюдать режим антигипертензивной, гиполипидемической и сахароснижающей терапии на протяжении всего исследования. Изменения терапии после включения в исследование не допускались.

30 пациентам, подписавшим информированное согласие на интервенционное вмешательство, была про-

¹ 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension and the European Renal Association. J Hypertens. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.

Таблица 1

Базовые характеристики изучаемых групп

Показатель, Me (Q25; Q75)	Группа		p
	РДН, n=30	Контроль, n=30	
Возраст, лет	65 (56; 70)	67 (61; 71)	0,184 ¹
Пол, муж./жен., n (%)	14 (47)/16 (53)	18 (60)/12 (40)	0,901 ²
ИМТ на момент включения, кг/м ²	34 (28,5; 37,8)	31 (29,3; 37,8)	0,553 ¹
Наличие мультифокального атеросклероза, да/нет, n (%)	26 (86,7)/4 (13,3)	26 (86,7)/4 (13,3)	
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 (51; 64)	61 (48; 65)	0,751 ¹
СКФ на момент включения, мл/мин/1,73 м ²	77,2 (60; 87)	77,6 (57; 87)	0,833 ¹
Ренин, нг/мл/ч	4,65 (1,88; 7,79)	4,32 (1,66; 8,4)	0,393 ¹
Ангиотензин-1, нг/мл	1,73 (0,34; 3,22)	1,17 (0,35; 3,65)	0,129 ¹
Альдостерон, пг/мл	131 (78; 173)	120 (61; 158)	0,154 ¹
Кортизол, нмоль/л	334 (264; 367)	314 (261; 366)	0,193 ¹
СРБ, мг/л	3,57 (2,63; 6,08)	3,42 (2,27; 5,8)	0,88 ¹
Фибриноген, г/л	4,1 (3,8; 4,8)	3,9 (3,7; 4,6)	0,068 ¹
Лептин, нг/мл	32,36 (13,33; 67,57)	28,2 (14,42; 68,3)	0,807 ¹
Адипонектин, мкг/мл	8,38 (4,78; 10,63)	8,7 (4,44; 15,62)	0,452 ¹
ХС, ммоль/л	3,95 (3,20; 4,72)	3,80 (3,40; 4,40)	0,787 ¹
ХС ЛНП, ммоль/л	1,97 (1,51; 2,86)	1,91 (1,62; 2,42)	0,818 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
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

Примечание: данные представлены в виде Me [Q25; Q75], где Me — 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, РДН — ренальная денервация, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХС — холестерин.

ведена РДН. 30 пациентов со схожими клинико-демографическими показателями, отказавшихся от интервенционной процедуры, выступили в качестве группы сравнения. 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 опросу (сбор жалоб и анамнеза), осмотру и лабораторно-инструментальному обследованию, включавшему: общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением липидного профиля, определение параметров углеводного обмена (глюкоза натощак, гликированный гемоглобин — HbA_{1c}), оценку почечной функции по уровню расчетной СКФ, С-реактивный белок (СРБ общий), фибриноген, ряд гуморальных факторов РААС (ренин, ангиотензин, альдостерон) и кортизол в плазме крови методом иммунохемилюминесцентного анализа (Maglumi 4000 Plus, Snibe (Китай).

Количественное определение лептина и адипонектина проводилось с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Leptin ELISA (DBC, Канада) с аналитической чувствительностью 0,5 нг/мл и Human Adiponectin ELISA (Biovendor, Чехия) с аналитической чувствительностью 26 нг/мл с детекцией оптической плотности на фотометре Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, США) при длине волны 450 нм. Инструментальное обследование включало

в себя эхокардиографию и ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий.

РДН выполнялась под внутривенной седацией в условиях рентген-операционной. Для обеспечения сосудистого артериального доступа под ультразвуковой навигацией проводилась пункция правой общей бедренной артерии. С помощью катетера Symplicity Spyrul (Medtronic, USA) аблационному 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.

Через 12 мес. наблюдения была проведена повторная госпитализация в стационар. Первичной конечной точкой являлось изменение активности ренина в периферической крови через 12 мес. после РДН. Во вторичную комбинированную конечную включались: изменение уровня офисного АД, изменение параметров углеводного и липидного обмена, изменение активности других гуморальных факторов РААС и уровня адипоки-

Таблица 2

Характеристика сахароснижающей, антигипертензивной и гиполипидемической терапии

Показатель	Группа		p
	РДН, n=30	Контроль, n=30	
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 ПССТ	3 (10)	3 (10)	
Гиполипидемическая терапия			
Аторвастатин/розувастатин	24/6	25/5	0,373 ¹
Статины + ИАХС	7 (23,33)	5 (16,67)	0,232 ¹

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

нов, наличие или отсутствие крупных неблагоприятных кардиоваскулярных и церебральных событий: нефатального инфаркта миокарда, нефатального острого нарушения мозгового кровообращения, смерти от сердечно-сосудистой причины; а также повторные реваскуляризации в коронарном бассейне.

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). Для определения степени корреляции между изучаемыми параметрами определялась корреляция Спирмена с проверкой достоверности по критерию Стьюдента. При анализе качественных данных применяли анализ таблиц сопряженности (точный критерий Фишера с двусторонним уровнем значимости). Критическим уровнем значимости p считали 0,05.

Результаты

При включении в исследование участники обеих групп были сопоставимы по клинико-anamnestическим и лабораторно-инструментальным параметрам (таблица 1). Средний возраст участников составил 65-67 лет, многие из них страдали избыточной массой тела или ожирением, у подавляющего большинства был выявлен мультифокальный атеросклероз. Несмотря на сочетание резистентной АГ, СД 2 типа и ИБС, практически у всех участников была сохранена глобальная систолическая функция левого желудочка и азот-выделительная функция почек (расчетная СКФ — 77 мл/мин/1,73 м² в обеих группах). Все пациенты

в обеих группах получали многокомпонентную антигипертензивную терапию, терапию статинами в максимальной дозировке и сахар-снижающую терапию (таблица 2).

Учитывая пожилой возраст участников исследования (согласно классификации ВОЗ) и наличие ССЗ, в качестве целевого уровня HbA_{1c} принято значение <8%. При включении в исследование в обеих группах на фоне назначенных схем гипогликемической терапии отмечалось достижение целевого значения HbA_{1c}. К сожалению, несмотря на терапию статинами в высокой дозе и комбинациям с эзетимибом в обеих группах целевой уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) достигнут не был.

Во время РДН было использовано 91,3±25,2 мл рентгенконтрастного вещества, затрачено 78,5±4,8 мин операционного времени. Всего было выполнено 41,9±6,8 полных аблаций: в основных ветвях — 18,3±6,3, в дочерних ветвях — 23,0±5,8. Осложнений как системных, так и со стороны места доступа ни в одном случае не наблюдалось. В группе вмешательства отмечалось достижение первичной конечной точки — достоверно значимое снижение активности ренина в плазме в два раза по сравнению с исходными значениями (таблица 3). В группе РДН отмечалось и снижение уровня других показателей РААС: ангиотензина-I и альдостерона (p<0,05 для обоих показателей); достоверно снизился уровень СРБ — в динамике отмечается снижение его концентрации в 2 раза по сравнению с исходными значениями. Значимой динамики данных показателей в группе контроля выявлено не было. Вмешательство не оказало влияния на концентрацию кортизола и фибриногена в крови.

Таблица 3

Результаты лабораторно-инструментального обследования при контрольном визите через 12 мес.

Показатель	Группа		p
	РДН, n=30	Контроль, n=30	
ИМТ при контрольном визите, кг/м ²	34 (29,3; 37,9)	30,5 (29; 37,5)	p=0,313 ¹
САД при контрольном визите, мм рт.ст.	146 (130; 156)*	150 (136; 164)	p=0,002 ¹
	Δ -14		
ДАД при контрольном визите, мм рт.ст.	84 (80; 94)*	94 (80; 96)	p=0,001 ¹
	Δ -10		
ФВ ЛЖ при контрольном визите, %	60 (54; 64)	62 (51; 65)	p=0,931 ¹
СКФ при контрольном визите, мл/мин/1,73 м ²	76 (61; 94)	73 (56; 90)	p=0,864 ¹
Ренин, нг/мл/ч	2,21 (0,87; 5,49)*	3,89 (1,54; 7,38)	p=0,043 ¹
	Δ -2,44		
Ангиотензин-I, нг/мл	0,46 (0,31; 1,95)*	1,58 (0,77; 3,69)	p=0,038 ¹
	Δ -1,27		
Альдостерон, пг/мл	118 (68; 153)*	153 (81; 174)	p=0,039 ¹
	Δ -13		
Кортизол, мкг/дл	302 (249; 340)	282 (264; 363)	p=0,446 ¹
СРБ, мг/л	1,73 (1,04; 5,62)*	3,55 (2,01; 5,4)	p=0,034 ¹
	Δ -1,84		
Фибриноген, г/л	3,8 (3,6; 4,2)	4,1 (3,8; 4,6)	p=0,182 ¹
Лептин, нг/мл	39,75 (14,53; 100)	25,83 (12,17; 100)	p=0,215 ¹
Адипонектин, мкг/мл	8,29 (4,9; 9,9)	8,9 (7,15; 12,7)	p=0,246 ¹
ХС, ммоль/л	3,7 (3,4; 4,46)	3,8 (3,3; 4,6)	p=0,852 ¹
ХС ЛНП, ммоль/л	1,94 (1,55; 2,56)	1,86 (1,61; 2,47)	p=0,188 ¹
ХС ЛВП, ммоль/л	1,09 (0,94; 1,22)	1,12 (0,94; 1,26)	p=0,516 ¹
Триглицериды, ммоль/л	1,37 (1,02; 1,81)*	1,8 (1,3; 2,3)	p=0,037 ¹
	Δ -0,33		
Глюкоза, ммоль/л	6,05 (5,2; 8,3)*	9,3 (7,9; 11,75)	p=0,008 ¹
	Δ -3,25		
HbA _{1c} , %	6,6 (6,2; 7,2)*	7,4 (6,7; 8,5)	p=0,047 ¹
	Δ -1,0		

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, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, РДН — ренальная денервация, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХС — холестерин, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Таблица 4

Характеристика клинических исходов через 12 мес.

Параметры	Группа		p
	РДН, n=30	Контроль, n=30	
Развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, да n (%)	3 (10)	4 (13)	p=0,51
— смерть от всех причин	0	1	
— ИМ	1	0	
— ОНМК	0	0	
— ОСН	1	1	
— повторные реваскуляризации	1	2	

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОСН — острая сердечная недостаточность, РДН — ренальная денервация.

Был подтвержден антигипертензивный эффект РДН: снижение систолического АД (САД) со 160 (140; 180) до 146 (130; 156) мм рт.ст.; диастолического АД (ДАД) с 94 (90; 100) до 84 (80; 94) мм рт.ст. — при отсутствии значимых изменений в контрольной

группе. Степень снижения АД прямо коррелировала со снижением активности показателей РААС, причем наиболее тесная связь была выявлена с изменением активности ренина (r для САД — 0,85; r для ДАД — 0,83; p<0,05). При анализе взаимосвязи изна-

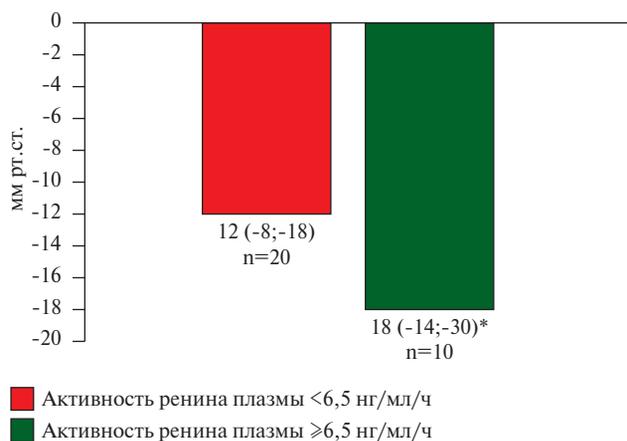


Рис. 1 Изменение уровня САД после РДН в зависимости от исходного уровня плазменной активности ренина.

Примечание: * — $p < 0,05$, САД — систолическое артериальное давление, РДН — ренальная денервация.

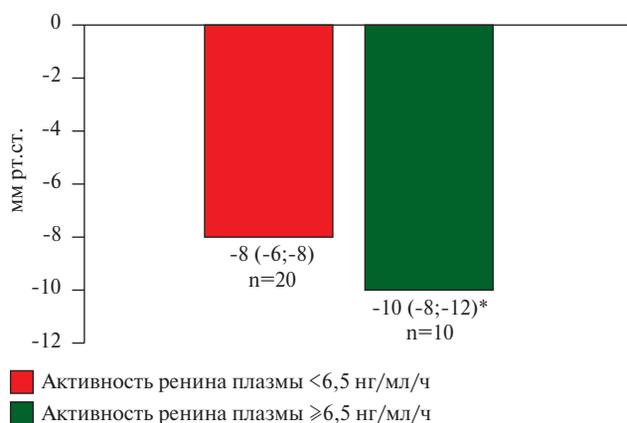


Рис. 2 Изменение уровня ДАД после РДН в зависимости от исходного уровня плазменной активности ренина.

Примечание: * — $p < 0,05$. ДАД — диастолическое артериальное давление, РДН — ренальная денервация.

Исходного уровня ренина с выраженностью снижения уровней САД и ДАД после РДН было выявлено, что пациенты, имеющие высокорениновую АГ (уровень ренина в крови при включении в исследование $> 6,5 \text{ нг/мл/ч}$) — отвечали на вмешательство достоверно лучше, чем участники имеющие субнормальную активность ренина плазмы, которым была также проведена РДН (рисунки 1, 2).

Был выявлен положительный эффект вмешательства на уровень ТГ ($p < 0,05$) — при отсутствии значимой динамики в группе контроля. Концентрации остальных показателей липидного профиля, а также уровень лептина и адипонектина значимо не изменились. РДН оказала положительный эффект и на показатели углеводного обмена: уровень гликемии и HbA_{1c} — при отсутствии динамики в контрольной группе (таблица 3).

По частота развития крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий группы вмеша-

тельства и контроля статистически не различались (таблица 4). Уровень СКФ был сопоставим у участников обеих групп и не изменился в динамике, что может свидетельствовать о безопасности методики.

Обсуждение

В современной отечественной и зарубежной литературе до настоящего времени не представлено исследований по применению РДН у коморбидных пациентов с сочетанием резистентной АГ, СД и ИБС. Поэтому в настоящей работе в первую очередь стояла задача показать безопасность вмешательства именно в данной когорте пациентов, поскольку ввиду старения населения и накопления коморбидных состояний в клинической практике мы все чаще будем сталкиваться с наличием у одного пациента множества различных заболеваний с рядом общих факторов риска и механизмов патогенеза. Как следует из полученных результатов, РДН не только безопасна у данных больных, но и способна оказать ряд важных эффектов на параметры метаболизма. К сожалению, характер работы не позволяет в полной мере оценить механизмы данного влияния, но может подтолкнуть исследователей к более подробному изучению этой проблемы. Кроме того, к ограничениям настоящей работы также стоит отнести отсутствие рандомизации и малую мощность. Однако полученные нами результаты могут стать отправной точкой для планирования и проведения более крупных отечественных рандомизированных исследований и более широкого распространения методики на территории Российской Федерации.

Не кажется удивительным факт снижения показателей РААС после РДН — поскольку после процедуры снижается интенсивность симпатических эффектов на почки, снижается почечная секреция ренина, что приводит к снижению активности ангиотензина-1. Эффект РДН на изменение параметров РААС в работе, в целом, соотносится с результатами других исследований. В работе Mahfoud F, et al. через 3 мес. после процедуры также отмечалось снижение активности ренина и альдостерона в плазме крови [21], что подтверждается в настоящей работе уже в течение 12-мес. периода наблюдения. Стоит отметить, что степень снижения как САД, так и ДАД прямо коррелировала с активностью ренина в плазме крови на момент включения в исследование. Таким образом, вероятно, можно говорить о высокой эффективности РДН при ее применении в когорте пациентов, имеющих высокорениновую АГ, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения и подтверждения на выборке с большим объемом и периодом наблюдения.

В отечественной практике в данном контексте можно привести в пример исследование Зюбановой И. В. и др. [22], по результатам которого

в течение 2 лет наблюдения была также выявлена тенденция к снижению уровней ренина и альдостерона после РДН, однако данное исследование носило наблюдательный неконтролируемый характер. Отсутствие влияния процедуры на концентрацию кортизола требует дальнейшего изучения. Вероятнее всего, в механизмах синтеза и действия этого гормона задействованы более сложные механизмы регуляции и изолированное проведение РДН не способно оказать достаточного эффекта на активность кортизола.

Дизайн настоящего исследования не подразумевал развернутую оценку иммунологического статуса после вмешательства, что, несомненно, является ограничением работы. СРБ и фибриноген являются неселективными маркерами воспалительных процессов в организме. Результаты работы выявили положительный эффект РДН на концентрацию СРБ в крови, что сопоставимо с результатами другой отечественной работы, проведенной Ситковой Е. С. и др. [23] и, вероятно, свидетельствует о снижении интенсивности воспалительных процессов на фоне РДН.

В метаанализе Zhang Z, et al. [24] были показаны данные о положительном эффекте РДН на концентрацию ТГ. В нашем исследовании был выявлен положительный эффект РДН на уровень ТГ, однако точный механизм данного явления не изучен. Интересным кажется тот факт, что несмотря на снижение данных фракций в крови, уровни адипонектина и лептина не изменились, что расходится с результатами работы Фальковской А. Ю. и др. [25]. Возможно, в метаболизме жиров задействованы и другие механизмы регуляции, эффект РДН на которые незначителен.

Изучение эффектов РДН на параметры углеводного обмена — одна из наиболее активных и изучаемых проблем в настоящее время. Опубликован целый ряд работ, однако их результаты во многом противоречат друг другу. В то время как наблюдательные исследования с малым объемом выборок демонстрируют вполне обнадеживающие резуль-

таты (что в полной мере можно сказать и о настоящем исследовании) [26, 27], результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований ставят под сомнение ранее полученные положительные эффекты РДН на углеводный обмен и отрицают ее потенциальное влияние на него [28]. Результаты изучения потенциального влияния РДН на углеводный обмен носят маятникообразный характер и по траектории схожи с изучением антигипертензивных эффектов в начале внедрения метода в клиническую практику.

Подводя итог, следует еще раз подчеркнуть безопасность применения РДН как вспомогательного метода лечения резистентной АГ в группе коморбидных пациентов (ввиду отсутствия различий по частоте развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и ухудшения почечной функции). Кроме того, результаты проведенной работы позволили выявить ряд положительных эффектов процедуры на параметры метаболизма, что, несомненно, войдет в копилку результатов исследований, изучающих плейотропные эффекты РДН вне ее основного антигипертензивного эффекта.

Заключение

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, снижение интенсивности воспалительных процессов, а также показатели активности РААС. Настоящая работа подтверждает наличие благоприятных клинических эффектов 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: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Kakorina EP, Nikitina SY. Features of the structure of mortality in the Russian Federation. *Problemi socialnoi gigieni, zdravookhraneniya i istorii meditsini*. 2019;27(5):822-6. (In Russ.) Какорина Е. П., Никитина С. Ю. Особенности структуры смертности в Российской Федерации. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019;27(5):822-6. doi:10.32687/0869-866X-2019-27-5-822-826.
2. Blum MF, Chen J, Surapaneni A, et al. Renin: Measurements, Correlates, and Associations With Long-Term Adverse Kidney Outcomes. *Am J Hypertens*. 2023;36(1):42-9. doi:10.1093/ajh/hpac112.
3. Akhadov ShV, Ruzbanova GR, Molchanova GS, et al. Arterial hypertension progression and changing activity of renin-angiotensin-aldosterone and sympatho-adrenal systems. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(2):10-5. (In Russ.) Ахадов Ш. В., Рузбанова Г. Р., Молчанова Г. С. и др. Изменения активности ренин-ангиотензиальдостероновой и симпатoadреналовой систем при прогрессировании артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(2):10-5.
4. Gurevich MA, Kuzmenko NA. Blockade of aldosterone in the treatment of arterial hypertension (aspects of the use of eplerenone). *RMJ*. 2017;(11):776-9. (In Russ.) Гуревич М. А., Кузьменко Н. А. Блокада альдостерона в лечении артериальной гипертензии (аспекты применения эплеренона). *PMЖ*. 2017;(11):776-9.
5. Laragh JH, Sealey JE. The plasma renin test reveals the contribution of body sodium-volume content (V) and renin-angiotensin (R) vasoconstriction to long-term blood pressure. *Am J Hypertens*. 2011;24(11):1164-80. doi:10.1038/ajh.2011.171.
6. Barsukov AV, Korneychuk NN, Shustov SB. High-renin hypertension: from symptom to diagnosis. *Herald of the Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov*. 2017;9(2):7-18.

- (In Russ.) Барсуков А. В., Корнейчук Н. Н., Шустов С. Б. Высокорениновые артериальные гипертензии: от симптома к диагнозу. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2017;9(2):7-18. doi:10.17816/mechnikov2017927-18.
7. Eniseeva ES. Primary aldosteronism: Modern approaches to diagnosis. *Baikal Medical Journal*. 2022;1(1):11-23. (In Russ.) Енисеева Е. С. Первичный альдостеронизм: современные подходы к диагностике. *Байкальский медицинский журнал*. 2022;1(1):11-23. doi:10.57256/2949-0715-2022-1-1-11-23.
 8. Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG. The immunology of hypertension. *Journal of Experimental Medicine*. 2018;215(1):21-33. doi:10.1084/JEM.20171773.
 9. Shevchenko EA, Potemina TE, Uspensky AN. Role of adiponektin and leptin in the development of metabolic syndrome and related obesity and type II diabetes mellitus. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, doctor and health)*. 2022;12(1):29-37. (In Russ.) Шевченко Е. А., Потемина Т. Е., Успенский А. Н. Роль адипонектина и лептина в развитии метаболического синдрома и связанных с ним ожирением и сахарным диабетом II типа. *Вестник медицинского института "РЕАВИЗ" (Реабилитация, Врач и Здоровье)*. 2022;12(1):29-37. doi:10.20340/vmi-rvz.2022.1.CLIN.3.
 10. Geagea AG, Mallat S, Matar CF, et al. Adiponectin and Inflammation in Health and Disease: An Update. *Open Medi J*. 2018;5:20-32. doi:10.2174/1874220301805010020.
 11. Perry RJ, Shulman GI. The Role of Leptin in Maintaining Plasma Glucose During Starvation. *Postdoc J*. 2018;6(3):3-19. doi:10.14304/surya.jpr.v6n3.2.
 12. Leehey DJ, Zhang JH, Emanuele NV, et al. BP and Renal Outcomes in Diabetic Kidney Disease: The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(12):2159-69. doi:10.2215/CJN.02850315.
 13. Kaneko T, Kodani E, Fujii H, et al. High body mass index and triglyceride levels at health checkups increase the risk of new-onset chronic kidney disease and worsening renal function: the TAMA MED Project-CK D. *Clin Exp Nephrol*. 2024;28(10):1016-26. doi:10.1007/s10157-024-02507-5.
 14. Viazzi F, Piscitelli P, Ceriello A, et al. Resistant hypertension, time-updated blood pressure values and renal outcome in type 2 diabetes mellitus. *J. Am. Heart Assoc*. 2017;6(9):e006745. doi:10.1161/JAHA.117.006745.
 15. 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.
 16. Arablinsky NA, Feshchenko DA, Shukurov FB, et al. Promising areas of renal denervation application. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2S):5847. (In Russ.) Араблинский Н. А., Фещенко Д. А., Шукуров Ф. Б. и др. Перспективные области применения ренальной денервации. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2S):5847. doi:10.15829/1560-4071-2024-5847.
 17. 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):1393-401. doi:10.1056/NEJMoa1402670.
 18. Miroslawska AK, Gjessing PF, Solbu MD, et al. Metabolic effects two years after renal denervation in insulin resistant hypertensive patients. The Re-Shape CV-risk study. *Clin Nutr*. 2021;40(4):1503-9. doi:10.1016/j.clnu.2021.02.027.
 19. Kresoja KP, Rommel KP, Fengler K, et al. Renal Sympathetic Denervation in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2021;14(3):e007421. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007421.
 20. Falkovskaya AY, Mordovin VF, Pekarskiy SE, et al. Renal denervation as a new nephroprotective strategy in diabetic patients with resistant hypertension. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(1):80-92. (In Russ.) Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е. и др. Ренальная денервация как новая стратегия нефропротекции у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. *Сибирский медицинский журнал*. 2020;35(1):80-92. doi:10.29001/2073-8552-2020-35-1-80-92.
 21. Mahfoud F, Townsend RR, Kandzari D, et al. Changes in Plasma Renin Activity After Renal Artery Sympathetic Denervation. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(23):2909-19. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.044.
 22. Zyubanova IV, Mordovin VF. Renin and aldosterone concentrations change depending on the arterial blood pressure long-term after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2017;32(1):19-23. (In Russ.) Зюбанова И. В., Мордовин В. Ф. Изменение концентраций ренина и альдостерона в зависимости от динамики артериального давления в отдаленные сроки после ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2017;32(1):19-23. doi:10.29001/2073-8552-2017-32-1-19-23.
 23. Sitkova ES, Mordovin VF, Pekarskiy SE, et al. Positive effects of renal denervation on markers of cardiovascular inflammation and left ventricular mass. 24-months follow-up. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2678. (In Russ.) Ситкова Е. С., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е. и др. Положительные эффекты ренальной денервации на маркеры воспаления и массу левого желудочка. Результаты 24-месячного наблюдения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2678. doi:10.15829/1728-8800-2021-2678.
 24. 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.
 25. Falkovskaya AY, Mordovin VF, Pekarskiy SE, et al. The effects of renal denervation on adipokines and pro-inflammatory status in patients with resistant arterial hypertension associated with type 2 diabetes mellitus. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;34(4):118-27. (In Russ.) Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е. и др. Влияние ренальной денервации на уровень адипокинов и провоспалительный статус у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2019;34(4):118-27. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-4-118-127.
 26. Feshchenko DA, Rudenko BA, Shukurov FB, et al. Influence of catheter-based renal denervation on carbohydrate metabolism in patients with diabetes and hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3459. (In Russ.) Фещенко Д. А., Руденко Б. А., Шукуров Ф. Б. и др. Влияние катетерной ренальной денервации на динамику состояния углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3459. doi:10.15829/1728-8800-2022-3459.
 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. Rosa J, Widimský P, Toušek P, et al. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension*. 2015;65(2):407-13. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04019.