



https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-80-92 УДК 616.136.7-089.819-072.1-089.168: 616.12-008.331.1:616.379-008.64

Ренальная денервация как новая стратегия нефропротекции у больных резистентной артериальной гипертонией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа

А.Ю. Фальковская, В.Ф. Мордовин, С.Е. Пекарский, Т.М. Рипп, М.А. Манукян, В.А. Личикаки, Е.С. Ситкова, И.В. Зюбанова, А.М. Гусакова, А.Е. Баев, Т.Р. Рябова, Н.И. Рюмшина

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,

634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Обоснование. При сочетании резистентной артериальной гипертонии (РАГ) и сахарного диабета (СД) 2-го типа темпы ежегодного снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) составляют до 14 мл/мин/1,73 м²/год. Дистальный способ ренальной денервации (РД) снижает артериальное давление (АД) в большей степени, чем стандартная методика. Однако отдаленная эффективность и безопасность выраженного снижения АД при дистальной РД в отношении функции почек остаются неизученными.

Цель исследования: оценить отдаленный профиль безопасности и нефропротективную эффективность дистальной РД в сравнении со стандартной методикой у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, в течение 3 лет наблюдения. **Материал и методы.** В рандомизированное двойное слепое интервенционное исследование (рег. номер NCT02667912) включены 27 больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа [возраст $61,6\pm7,3$ лет, офисное АД—систолическое АД/диастолическое АД (САД/ДАД) $171,8\pm21,9/87,7\pm17,7$ мм рт. ст., расчетная СКФ (рСКФ) $72,1\pm19,9$ мл/мин/1,73 м², уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) $6,3\pm1,1\%$; 8 мужчин]. Больные были рандомизированы в две сопоставимые группы: в группы дистальной и стандартной РД (n=13 и n=14 соответственно). Исходно и в течение 3 лет наблюдения проводили измерение офисного АД, суточное мониторирование АД (СМАД), допплерографию почечных артерий, оценку функции почек [рСКФ (СКD-ЕРІ), суточной экскреции альбумина (СЭА) с мочой], МРТ почек. Больные были инструктированы не менять режим терапии.

Результаты. Через 3 года наблюдения изменение рСКФ в группе дистальной РД было незначимым (-5,3 \pm 0,4 мл/мин/1,73 м²; p = 0,63) и сопоставимым с таковым при стандартной РД (6,7 \pm 4,2; p = 0,3; для межгруппового сравнения p = 0,7), несмотря на более выраженное снижение САД-24ч при дистальной РД по сравнению со стандартной РД (25,3 \pm 15,3 vs.4,4 \pm 22 мм рт. ст.; p = 0,04). Темпы снижения рСКФ при дистальной РД не имели значимых отличий от таковых в группе стандартной РД (2,7 \pm 2,4 мл/мин/1,73 м²/год и 2,7 \pm 4,0 мл/мин/1,73 м²/год соответственно; p = 0,9). Значимых изменений показателей почечного кровотока, СЭА, размеров почек по данным МРТ, числа больных с почечной дисфункцией и альбуминурией в обеих группах отмечено не было.

Выводы. Дистальная РД у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, имеет сопоставимый со стандартной методикой профиль безопасности и аналогичную нефропротективную эффективность в течение 3 лет наблюдения, несмотря на более выраженное снижение АД.

Ключевые слова:	резистентная артериальная гипертония, сахарный диабет, почечная функция, почечная дис-
	функция, ренальная денервация, нефропротекция.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой	источник финансирования: гос. задание Научно-исследовательского института кардиологии,
деятельности:	Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
	гос. регистрация: АААА-А17-117052310076-7 от 23.05.2017.
Соответствие принципам	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим
этики:	комитетом Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследо-
	вательский медицинский центр Российской академии (протокол № 60 от 02.03.2010 г.).

[🖃] Фальковская Алла Юрьевна, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Для цитирования: Фали

Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Манукян М.А., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Зюбанова И.В., Гусакова А.М., Баев А.Е., Рябова Т.Р., Рюмшина Н.И. Ренальная денервация как новая стратегия нефропротекции у больных резистентной артериальной гипертонией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. Сибирский медицинский журнал. 2020;35(1):80–92. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-80-92.

Renal denervation as a new nephroprotective strategy in diabetic patients with resistant hypertension

Alla Yu. Falkovskaya, Victor F. Mordovin, Stanislav E. Pekarskiy, Tatyana M. Ripp, Musheg A. Manukyan, Valerya A. Lichikaki, Ekaterina S. Sitkova, Irina V. Zyubanova, Anna M. Gusakova, Andrey E. Baev, Tamara R. Ryabova, Nadezhda I. Ryumshina

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Background. Diabetic patients with resistant hypertension (RHT) are characterized by a high rate of annual decline in estimated glomerular filtration rate (eGFR) (up to 14 mL/min/1.73 m²). The distal approach to sympathetic renal denervation (RD) reduces blood pressure (BP) to a greater extent compared with standard RD. However, the long-term effect of distal RD on the renal function remains unknown.

Aim. The purpose of this study was to evaluate the long-term safety and nephroprotective efficacy profile of distal RD compared to conventional intervention in RHT patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) during a three-year follow-up. Material and Methods. Twenty seven patients (eight men) with true RHT and T2DM were included in a single-arm prospective interventional study (number NCT01499810 at ClinicalTrials.gov) (mean age of 61.6 \pm 7.3 years; mean office (systolic/diastolic) BP of 171.8 \pm 21.9/87.7 \pm 17.7 mmHg; mean eGFR of 72.1 \pm 19.9 mL/min/1.73 m²; and glycosylated hemoglobin level (HbA1c) of 6.3 \pm 1.1%). Patients were randomized into two comparable groups of distant (n = 13) and standard RD (n = 14). Office BP, ABPM, renal Doppler ultrasound, renal function (eGFR (CKD-EPI) and 24-hour urinary albumin excretion (UAE)), and kidney MRI were assessed at baseline and annually during a three-year follow-up. Nineteen patients completed a 36-month follow-up (8 patients were treated by distal RD and 11 patients received the conventional procedure).

Results. The change in eGFR during three-year follow-up was insignificant in group of distal RD (-5.3 ± 0.4 mL/min/1.73 m², p = 0.63) and was comparable with the corresponding value in conventional RD group (-6.7 ± 4.2 mL/min/1.73 m², p = 0.3), (p = 0.7 for intergroup comparison) despite a more powerful decrease in 24-h systolic BP in the distal RD group relative to that in conventional RD group (-25.3 ± 15.3 vs. 4.4 ± 22 mmHg, p = 0.04). The degrees of annual decline in GFR did not differ between the distal RD group and conventional RD group (p = 0.9) and were -2.7 ± 2.4 mL/min/1.73 m²/year and -2.7 ± 4.0 mL/min/1.73 m²/year, respectively. No significant changes in renal blood flow, albuminuria, MRI-based kidney size, and the number of patients with albuminuria and renal dysfunction were found during the study.

Conclusions. Distal RDN in diabetic patients with RHT had a three-year safety profile and nephroprotective efficacy similar to those when the standard method was used despite a more significant reduction of blood pressure. Both modes of RD are likely to slow the progression of renal dysfunction in these patients.

Keywords: resistant hypertension, diabetes mellitus, renal function, renal dysfunction, renal denervation,

nephroprotection.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure: State assignment for Cardiology Research Institute of Tomsk NRMC, state registration: AAA-

A-A17-117052310076-7 from 23.05.2017.

Adherence to ethical

standards:

informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (protocol No. 60 from

03.02.2010).

For citation: Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Manukyan M.A., Lichikaki V.A., Sitkova E.S.,

Zyubanova I.V., Gusakova A.M., Baev A.E., Ryabova T.R., Ryumshina N.I. Renal denervation as a new nephroprotective strategy in diabetic patients with resistant hypertension. *The Siberian Medical*

Journal. 2020;35(1):80-92. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-80-92.



Введение

Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) – две глобальные проблемы XXI в., ведущие этиологические факторы сердечно-сосудистых осложнений [1], почечной недостаточности и потребности в гемодиализе [2]. Коморбидность АГ с СД оказывает синергичное повреждающее воздействие на паренхиму и сосуды почек, что ускоряет процессы почечного повреждения. При этом темпы ухудшения функции почек у данной категории больных напрямую зависят от уровня артериального давления (АД), и снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) может превышать 10 мл/мин/год [3]. Поэтому сочетание СД с резистентной АГ (РАГ) ассоциируется с наиболее высоким риском почечных осложнений [4], и необходимость поиска эффективных лечебных стратегий, направленных на сохранение структуры и функции почки, становится максимально очевидной.

Согласно современным представлениям, существенную роль в развитии гипертензивно-диабетической нефропатии играет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), и применение блокаторов этой системы позволяет замедлить прогрессирование почечной дисфункции [5]. Однако по данным крупного итальянского проспективного исследования, наличие РАГ у больных СД снижало нефропротективный потенциал фармакотерапии. Так, успешный контроль АД у этих пациентов не сопровождался улучшением почечного прогноза [6]. Более того, когда авторами исследования отдельно была проанализирована подгруппа больных СД в сочетании с РАГ, имеющих хроническую болезнь почек ХБП (n = 2778), то оказалось, что нормализация АД у этих пациентов повышала риск достижения конечной точки (в виде снижения рСКФ на 30% за 4 года) на 79% [7].

Хорошо известными недостатками фармакотерапии являются неизбирательность фармакологических эффектов препаратов и развитие толерантности к ним, что ограничивает органопротективные эффекты медикаментозного лечения. Другой значимой и труднопреодолимой проблемой фармакотерапии является низкая приверженность пациентов к пожизненному приему препаратов [8]. В связи с этим обнадеживающим способом лечения, результаты которого не зависят от степени приверженности к фармакотерапии, стало развитие инвазивных технологий, среди которых доказанной эффективностью обладает ренальная денервация (РД) с использованием системы внутриартериальной радиочастотной аблации [9]. Целью воздействия при РД является блокада симпатической активации почек и «выключение» почечного механизма восходящей стимуляции симпатической нервной системы. В результате такого вмешательства происходит не только снижение гемодинамической нагрузки на почечные клубочки вследствие антигипертензивного эффекта, но и уменьшение выраженности патологического влияния на почечную ткань метаболических факторов и компонентов РААС, которые тесно связаны с процессами симпатической гиперактивации. Кроме того, РД позволяет добиться улучшения почечного кровотока [10, 11] за счет снижения тонуса мышечной стенки и расширения почечных артерий, что увеличивает кислородное обеспечение почечной ткани с восстановлением ее функциональной активности. В контексте вышеперечисленных эффектов РД может быть перспективным методом лечения ХБП [12, 13].

Способность РД замедлять прогрессирование почечной дисфункции, приближая ее к физиологическим возрастным изменениям, документирована результатами 3 лет наблюдения за больными РАГ, включенными в глобальный регистр SYMPLICITY [14]. Согласно этому регистру, РД у больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа сопровождалась замедлением темпов снижения рСКФ до 2,6 мл/мин/год. Однако необходимо отметить, что в этом исследовании РД проводилась преимущественно по стандартной методике, согласно которой аппликации радиочастотной энергии наносились на ствол почечных артерий, тогда как изучение особенностей анатомии симпатической иннервации почек показало, что почечные нервы более плотно прилегают к стенке почечных артерий в их дистальных сегментах [15]. Поэтому вполне закономерно, что дистальная методика денервации, применяемая в НИИ кардиологии (Томск) с 2012 г., в большей степени снижает уровень спилловеров норэпинефринов почек [16] и, следовательно, может оказывать более выраженное нефропротективное действие.

Вместе с тем дистальная методика РД может нести в себе и потенциальные риски ухудшения функции почек. Эти риски, во-первых, обусловлены выраженным снижением АД [17], что на фоне сформировавшихся морфофункциональных изменений в виде микрососудистой облитерации, тубулоинтерстициального фиброза, а также нарушения почечной ауторегуляции может привести к нескомпенсированному уменьшению почечной перфузии, усугублению тканевой гипоксии и снижению клубочковой фильтрации. Кроме того, увеличение просвета почечных артерий может усилить гемодинамическую нагрузку на патологически измененные и, следовательно, уязвимые нефроны, поскольку, несмотря на значимое снижение АД, это вмешательство не всегда полностью нормализует его. Данный феномен гемодинамической нагрузки связан с тем, что уменьшение активности симпатических нервов снижает сосудистое сопротивление, которое могло бы препятствовать вызванному АГ и СД растяжению мезангиальных клеток. Более того, вазодилатация мелких артерий и снижение сосудистого сопротивления уменьшают способность артериальной стенки демпфировать пульсовые колебания, что на фоне повышенной жесткости крупных сосудов, свойственной СД, может облегчать проведение пульсовых колебаний на клубочки и усиливать их баротравму. Во-вторых, в снижении СКФ после РД может принимать участие реализация механизма обратной тубулогломерулярной связи, когда в ответ на усиление натрийуреза происходит вазоконстрикция приносящей артериолы. В-третьих, нельзя не учитывать факт близкого к почечной ткани воздействия радиочастотной энергии, последствия которого остаются неизученными. В-четвертых, глубокое введение контраста в сегментарные артерии с целью их тугого заполнения и лучшего контрастирования может повысить риск контраст-индуцированной нефропатии, особенно у больных с СД, имеющих исходные морфофункциональные изменения.

Таким образом, безопасность РД у больных РАГ в сочетании с СД не столь однозначна, а нефропротективная эффективность может быть сомнительной. Но, несмотря на это, данные об отдаленной безопасности дистальной методики РД, базирующиеся на результатах рандомизированных контролируемых исследований у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, к настоящему времени отсутствуют.

В основу нашего исследования положена гипотеза о том, что дистальная методика РД, обладая выраженной способностью снижения симпатического тонуса, позволяет замедлить темпы прогрессирования почечной дисфункции, несмотря на значительное снижение АД и технические особенности процедуры.

Цель работы: оценить отдаленный профиль безопасности и нефропротективную эффективность дистальной РД в сравнении со стандартной методикой у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, в течение 3 лет наблюдения.

Анализируемые первичные конечные точки: рСКФ, суточная экскреция альбумина с мочой; вторичные конечные точки: параметры офисного и среднесуточного АД.

Материал и методы

Исходное обследование проведено у 28 больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, госпитализированных в отделение артериальных гипертоний НИИ кардиологии Томского НИМЦ, из которых в двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование (рег. номер NCT02667912) были включены 27 человек. Критерием РАГ было АД > 140/90 мм рт. ст. на фоне оптимальной и стабильной в течение полугода терапии, включавшей прием трех и более антигипертензивных препаратов в максимальных дозах, в том числе диуретика, а также комплекс немедикаментозных мероприятий. Оценку приверженности к терапии проводили по данным опроса. Критериями невключения были симптоматическая АГ, низкая приверженность к терапии, гипертония «белого халата», уровень гликозилированного гемоглобина (НЬА1с) > 10%, СД 1-го типа, беременность, рСК Φ < 30 мл/мин/1,73 м², указание на острые сосудистые осложнения, нестабильная стенокардия в течение предшествующих 6 мес., хроническая сердечная недостаточность выше 2-го функционального класса ФК (NYHA), тяжелые сопутствующие заболевания, выраженный периферический атеросклероз, ятрогенный характер РАГ. Исследование выполнено в соответствии с национальными и международными регуляторными нормами и правилами, одобрено комитетом по биомедицинской этике при НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 60 от 02.03.2010 г.) и утверждено на ученом совете НИИ кардиологии Томского НИМЦ. До начала исследования все участники исследования подписали информированное согласие.

Всем больным исходно, через 6, 12, 24 и 36 мес. после вмешательства проводили общеклинические исследования с измерением офисного АД на обеих руках по стандартной методике, амбулаторное мониторирование АД с помощью компьютерной системы ABPM—04 (Meditech, Hungary).

Ультразвуковое сканирование магистральных артерий почек и внутрипочечных артерий с цветным допплеровским картированием кровотока выполняли согласно установленным стандартам исследования, с расчетом максимальной систолической, конечно-диастолической скорости потока, пульсационного и резистивного индексов.

Лабораторные тесты включали определение креатинина крови с рСКФ (формула СКD-EPI) и суточной экскреции альбумина (СЭА) с мочой (иммунотурбодиметрическим методом на полуавтоматическом биохимическом анализаторе FP-900 стандартными наборами фирмы RANDOX, Англия).

МРТ почек выполняли на высокопольном томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла в стандартных режимах.

Для РД использовали катетеры Symplicity Flex (Medtronic), среднее количество аблаций на одного пациента составило 13.0 ± 1.8 . Рандомизацию пациентов 1:1 осуществляли в соответствии с простой нестратифицированной, рандомизационной последовательностью, полученной с помощью компьютерной генерации случайных чисел. У 13 больных была выполнена стандартная методика РД, при которой радиочастотные аппликации наносили билатерально на ствол почечной артерии. Четырнадцать пациентов составили группу дистальной РД с областью воздействия на сегментарных артериях.

Структура антигипертензивной и сахароснижающей терапии представлена в таблице 1. Все пациенты принимали статины и были инструктированы не менять режим терапии на протяжении всего исследования.

Статистический анализ выполняли с использованием пакета программ STATISTICA ver. 10.0 for Windows. Согласие с нормальным законом распределения признаков проверяли по критерию Шапиро – Уилка. Непрерывные переменные при нормальном распределении представлены как $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение или в виде средней и 95% доверительных интервалов М [95% ДИ] (для оценки величины эффекта вмешательства), а при отсутствии нормального распределения – в виде медианы и 25-75% квартилей: Ме [25%; 75%]. Категориальные переменные отражены количественно и в процентном отношении. Анализ выполнен по принципу намерения лечить (intention to treat). Реконструкцию данных пациентов, не завершивших исследование, не проводили. Различия непрерывных переменных (от исходных до последующих) проверяли парными t-тестами. Для выявления различий между группами при нормальном распределении



использовали непарный t-критерий Стьюдента для независимых выборок, а при отсутствии нормального распределения критерий Манна — Уитни. Для анализа качественных данных применяли таблицы сопряженности с использованием критерия хи-квадрат Пирсона; если ячейки с ожидаемой частотой меньше 5 — точный

критерий Фишера (для таблиц 2×2). Поиск возможных взаимосвязей проводили с помощью корреляционного анализа количественных признаков (параметрический корреляционный анализа Пирсона). Для критического уровня значимости p всех процедур статистического анализа использовали значение 0,05.

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика сравниваемых групп (n = 27), $M \pm SD$

Table 1. Baseline clinical characteristics of	patients	$(n = 27), M \pm SD$
--	----------	----------------------

Режим ренальной денервации Renal denervation mode	Стандартный Conventional n = 14	Дистальный Distal n = 13	p
Возраст, лет Age, years	63,1 ± 6,5	60,0 ± 8,1	0,27
Мужской пол, <i>n</i> (%) Male gender, n (%)	5 (36)	3 (23)	0,47
ИБС, <i>п</i> (%) CHD, n (%)	8 (57)	7 (53)	0,86
Офисное АД, мм рт∙ ст∙ Office BP, mmHg	165/82 ± 16/15	180/92 ± 27/18	0,07/0,1
АД-24ч, мм рт. ст. 24-h BP, mmHg	155/78 ± 11/15	167/86 ± 24/15	0,05/0,2
Офисная ЧСС, уд./мин Office HR, bpm	67,1 ± 10,4	66,3 ± 12,3	0,86
оСКФ (СКD-EPI), мл/мин/1,73 м² eGFR, mL/min/1.73 m²	66,6 ± 13,6	78,1 ± 24,2	0,14
КБП 3-й стадии, <i>n</i> (%) CKD 3 stage, n (%)	3 (21)	4 (30)	0,58
Альбуминурия, мг/24 ч, <i>Me</i> [25%; 75%] JAE, mg/24 h	16,9 [6,8; 34,7]	19,6 [7,9; 59,9]	0,36
HbA1c, %	6,6 ± 1,5	7,1 ± 1,2	0,40
ИМТ, кг/м² ВMI, kg/m²	34,3 ± 5,3	36,2 ± 5,6	0,36
Количество антигипертензивных препаратов, <i>n</i> (%) Number of antihypertensive drugs, <i>n</i> (%)	4,4 ± 0,9	4,5 ± 1,0	0,70
Бета-блокаторы <i>, n</i> (%) Beta-blockers <i>, n</i> (%)	6 (42)	12 (92)	0,007
Диуретики, <i>n</i> (%) Diuretics, <i>n</i> (%)	14 (100)	13 (100)	-
/AΠΦ/APA/ACEI/ARB, n (%) AK/CCBs, n (%) Антагонисты альдостерона, n (%)	14 (100) 12 (85)	13 (100) 9 (69)	0,3
Aldosterone antagonists, n (%) Другие, n (%)	5 (36)	7 (53)	0,3
Others, n (%)	6 (43)	4 (31)	0,4
Сахароснижающая терапия / Antihyperglycaemic therapy, <i>n</i> (%) Иетформин, <i>n</i> (%)	14 (100)	13 (100)	_
Metformin, <i>n</i> (%) Комбинированная ПССС, <i>n</i> (%)	4 (29)	5 (38)	0,5
Combined OHT, <i>n</i> (%) IT + NCCC, <i>n</i> (%) nsulin + combined OHT, <i>n</i> (%)	5 (35)	3 (23)	0,4
Пошт + Combined Offt, <i>I</i> r (<i>%</i>) Препараты СМ, <i>n</i> (%) Sulfonylureas, <i>n</i> (%)	4 (29)	4 (31)	0,6
•	1 (7)	1 (8)	0,7

Примечание: $M \pm SD$ — среднее и стандартное отклонение, Me [25%; 75%] — медиана и 25—75% квартили, n — число больных, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, HbA1c — гликозилированный гемоглобин, pCKФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, XБП — хроническая болезнь почек, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПССТ — пероральная сахароснижающая терапия, СМ — сульфонилмочевина.

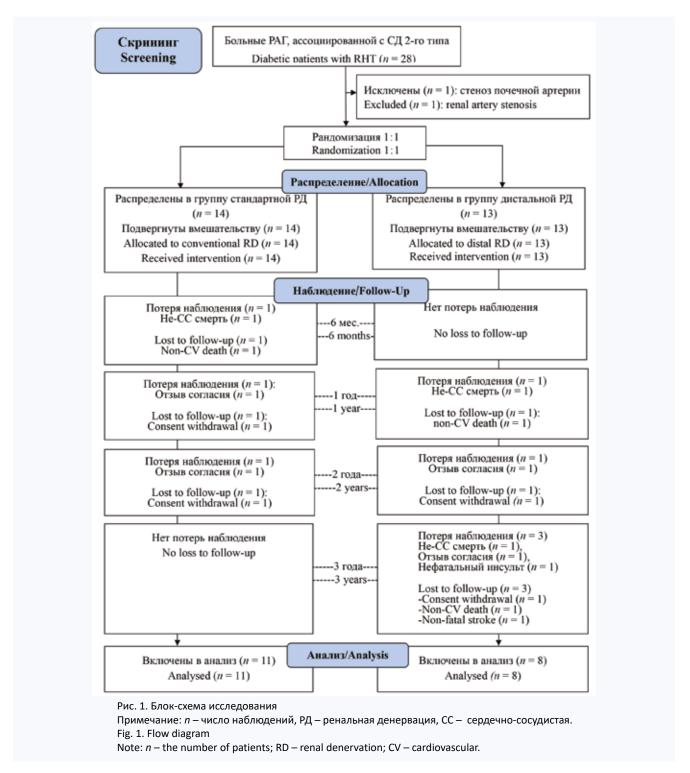
Note: $M \pm SD$ – mean and standard deviation; Me [25%; 75%] – median and 25%–75% quartiles; n – the number of patients; BMI – body mass index; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; HR – heart rate; bpm – beat per minute; HbA1c – glycated hemoglobin; eGFR – estimated glomerular filtration rate; CKD – chronic kidney disease; CHD – coronary heart disease; ACEI/ARB – Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/ Angiotensin Receptor Blockers; CCBs – calcium channel blockers; OHT – oral hypoglycemic therapy.

Результаты

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1, согласно которой больные из групп дистальной и стандартной методик РД не отличались по возрасту, полу, рСКФ, СЭА, частоте ХБП и альбуминурии. Имело место незначимое различие по уровню офисного и среднесуточного АД с тенденцией к более высоким показателям в группе дистальной методики. Количество антигипертензивных препаратов в обеих группах было

сопоставимым, вместе с тем в группе дистальной РД исходная частота приема бета-блокаторов была в 2,2 раза выше, чем в группе стандартной РД при сопоставимой частоте сердечных сокращений (ЧСС).

На рисунке 1 представлена блок-схема исследования. Девятнадцать человек завершили исследование в соответствии с протоколом (8 человек из группы дистальной РД и 11 пациентов из группы стандартного вмешательства), потери наблюдений имели место для 8 человек (30%).





Обе методики существенно снижали офисное АД, однако значимое уменьшение среднесуточного систолического АД на протяжении всего периода наблюдения

было лишь в группе дистальной денервации (табл. 2, рис. 2). Изменений ЧСС при обоих режимах РД отмечено не было.

Таблица 2. Показатели офисного и 24-часового измерения артериального давления и частоты сердечных сокращений исходно и через 3 года после ренальной денервации, $M \pm SD$

Table 2. Office and ambulatory blood pressure and heart rate before and after renal denervation, $M \pm SD$

Показатели Parameters	Стандартная РД Conventional RD			Дистальная РД Distal RD		
	Исходно Baseline n = 14	36 mec. 36 months n = 11	p	Исходно Baseline n = 13	36 mec. 36 months n = 8	р
Офисное АД (САД/ДАД), мм рт. ст. Office BP (SBP/DBP), mmHg	164,5 ± 16/ 81,7 ± 15,0	143,9 ± 15,5/ 70,7 ± 9,3	0,002/0,04	179,6 ± 26,5/ 92,2 ± 18,3	152,5 ± 19,9/ 80,7 ± 9,9	0,02/0,11
Офисная ЧСС, уд./мин Office HR, bpm	67,1 ± 10,4	66,5 ± 10,6	0,89	66,3 ± 12,3	63,5 ± 7,2	0,56
АД-24ч, мм рт. ст. 24-h BP, mmHg	154,6 ± 11,4/ 77,8 ± 14,5	150,2 ± 14,8/ 70,2 ± 12,7	0,7/0,16	166,9 ± 23,6/ 85,8 ± 14,6	141,6 ± 11,6/ 74,8 ± 9,7	0,03/0,07
ЧСС-24ч, уд./мин 24-h HR. bpm	65,3 ± 13,0	62,7 ± 13,0	0,62	65,5 ± 10,6	61,0 ± 8,8	0,33

Примечание: $M \pm SD$ — среднее и стандартное отклонение, n — число пациентов, PД — ренальная денервация, AД — артериальное давление, CAД — систолическое артериальное давление, QAД — диастолическое артериальное давление, QAД — частота сердечных сокращений, QAД — суточный индекс, QAД — QAД — суточный индекс, QAД — суточный и

Note: $M \pm SD$ – mean and standard deviation; RD – renal denervation; n – the number of patients; BP – blood pressure; SBP – systolic BP; DBP – diastolic BP; HR – heart rate, bpm – beat per minute; CI – circadian indexes; p – versus baseline, Student t-test.

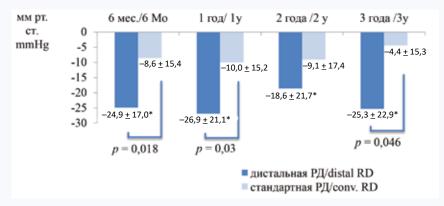


Рис. 2. Изменение уровня среднесуточного систолического артериального давления после ренальной денервации $(M \pm SD)$ Примечание: $M \pm SD$ — среднее и стандартное отклонение, РД — ренальная денервация, t-критерий Стьюдента.

Fig. 2. Changes in 24-h systolic blood pressure after renal denervation $(M \pm SD)$

Note: $M \pm SD$ – mean and standard deviation; RD – renal denervation; conv. – conventional; mo – months; y – years; Student t-test.

Через 3 года после вмешательства снижение САД-24ч при дистальной РД составило 25,3 [95% ДИ 3,243,2] мм рт. ст. против 4,4 [95% ДИ 5,6; 15,6] мм рт. ст. при стандартной методике, разница между группами: -20,8 [95% ДИ 0,4; 41,3] мм рт. ст.; p=0,046 (см. рис. 2). При этом изменение рСКФ в группе дистальной РД было незначимым (-5,3 [95% ДИ 1,96; 14,1] мл/мин/1,73м²; p=0,63) и сопоставимым с таковым в группе стандартной РД (6,7 [95% ДИ 0,19; 16,11] мл/мин/1,73 м²; p=0,3), p=0,7 для межгруппового сравнения (рис. 3). Темпы ежегодного снижения рСКФ в сравниваемых группах не имели значимых отличий (p=0,9) и составили 2,7 [95% ДИ 0,67; 4,71] мл/мин/1,73 м²/год для дистальной РД и 2,7 [95% ДИ 0,01; 5,45] мл/мин/1,73 м²/год для стандартной РД.

Корреляционных связей изменения рСКФ со степенью снижения АД в обеих группах отмечено не было.

Значимых изменений показателей почечного кровотока, СЭА, числа больных с ХБП и альбуминурией, размеров почек по данным МРТ в обеих группах отмечено не было (табл. 3). Вместе с тем имело место увеличение диаметра правой почечной артерии в группе стандартной методики без изменения скоростных показателей (p=0,007). Среднее количество принимаемых препаратов в сравниваемых группах на протяжении 3 лет наблюдения существенно не изменилось и составило 4,6 ± 0,9 в группе дистальной РД (для сравнения с исходом p=0,57) и 4,8 ± 0,9 (p=0,50) в группе стандартного вмешательства.

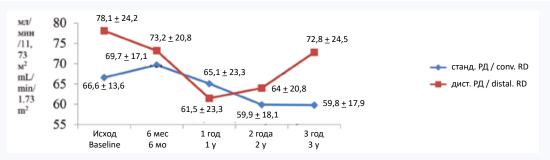


Рис. 3. Изменение расчетной скорости клубочковой фильтрации после ренальной денервации ($M \pm SD$)

Примечание: $M \pm SD$ – среднее и стандартное отклонение, станд. РД – стандартная ренальная денервация, дист. РД – дистальная РД, t-критерий Стьюдента.

Fig 3. Changes in estimated glomerular filtration rate after renal denervation ($M \pm SD$)

Note: M + SD – mean and standard deviation, RD – renal denervation; conv. – conventional; mo – months; y – years; Student t-test.

Таблица 3. Показатели почечного кровотока, структурно-функционального состояния почек и почечных артерий по данным магнитно-резонансной томографии исходно и через 3 года после ренальной денервации $(M \pm SD)$

Table 3. Renal blood flow, renal function, and renal structure by magnetic resonance imaging before and three years after renal denervation $(M \pm SD)$

_	Стандартная РД Conventional RD			Дистальная РД Distal RD		
Показатели Parameters	Исходно Baseline n = 14	36 mec. 36 months n = 11	р	Исходно Baseline n = 13	36 mec. 36 months n = 8	р
VPs в стволе ПА справа/слева, см/с VPs in trunk of RA R/L, cm/s	96,7 ± 32,7/ 92,2 ± 31,2	120,1 ± 67,8/ 102,1 ± 33,8	0,28/ 0,46	87,2 ± 19,1/ 94,2 ± 23,9	90,5 ± 10,7/ 90,5 ± 12,7	0,68/ 0,71
VPs сегментарных ПА справа/ слева, см/с VPs in segmental RA, R/L, cm/s	49,2 ± 12,0/ 49,0 ± 12,0	53,7 ± 12,0/ 53,7 ± 12,0	0,39/ 0,39	43,3 ± 10,0/ 45,1 ± 9,6	48,5 ± 6,2/ 45,2 ± 4,8	0,24/ 0,98
RI в стволе ПА справа/слева RI in trunk of RA R/L	0,74 ± 0,07/ 0,74 ± 0,07	0,76 ± 0,09/ 0,76 ± 0,08	0,46/ 0,47	0,73 ± 0,08/ 0,72 ± 0,08	0,73 ± 0,07/ 0,75 ± 0,08	0,91/ 0,42
RI в сегментарных ПА справа/слева RI in segmental, RA R/L	0,70 ± 0,10/ 0,70 ± 0,10	0,69 ± 0,09 0,69 ± 0,09	0,88/ 0,88	0,67 ± 0,08/ 0,66 ± 0,07	0,67 ± 0,07/ 0,68 ± 0,06	0,98/ 0,42
Объем почки, мл³ справа/слева Kidney volume, mL³, R/L	170,8 ± 23,7/ 172,6 ± 39,0	168,9 ± 21,1/ 182,7 ± 42,2	0,86/ 0,60	189,1 ± 48,4/ 202,3 ± 47,7	178,3 ± 49,7/ 191,0 ± 58,0	0,44/ 0,
Объем коркового вещества, мл ^з справа/слева Cortical volume, mL³, R/L	59,9 ± 15,8/ 62,5 ± 24,9	51,4 ± 9,7/ 55,3 ± 10,6	0,19/ 0,44	69,5 ± 25,5/ 76,5 ± 26,3	72,7 ± 53,6/ 79,7 ± 58,8	0,87/ 0,88
Объем мозгового вещества, мл³ справа/слева Medullary volume, mL³, R/L	110,6 ± 14,5/ 110,1 ± 21,8	117,6 ± 17,0/ 127,3 ± 34,1	0,36/ 0,22	119,9 ± 28,2/ 131,7 ± 28,7	105,3 ± 36,3/ 111,0 ± 31,7	0,37/ 0,19
Диаметр правой/левой ПА, мм Renal artery diameter R/L, mm	6,2 ± 1,3/ 7,2 ± 1,2	7,7 ± 0,7/ 7,6 ± 0,5	0,007/ 0,39	6,8 ± 0,8/ 7,3 ± 1,0	6,7 ± 0,6/ 6,3 ± 1,2	0,74/ 0,22
Іастота ХБП ≥ С3, <i>n</i> (%) CKD stage ≥ 3, <i>n</i> (%)	3 (21)	6 (43)	0,09	4 (31)	3 (33%)	0,56
Настота альбуминурии, <i>n</i> (%)/ Albuminuria frequency, <i>n</i> (%)	4 (28)	3 (27)	0,64	6 (46)	2 (22)	0,31

Примечание: $M \pm SD$ — среднее и стандартное отклонение, Vps — пиковая систолическая скорость, ПА — почечная артерия, RI — резистивный индекс, XБП — хроническая болезнь почек, p — сравнение с исходом, t-критерий Стьюдента.

Note: $M \pm SD$ – mean and standard deviation; Vps – peak systolic velocity; RA – renal artery; R/L – right/left; RI – resistive index; CKD – chronic kidney disease; p – versus baseline; Student t-test.

Обсуждение

Как известно, морфофункциональные изменения в почках у больных РАГ и СД, возникающие вследствие микрососудистой облитерации, тубулоинтерстициального воспаления и фиброза, приводят к снижению почечной перфузии и тканевой гипоксии, что является триггером повышения активности симпатического отдела

нервной системы [18]. Гиперсимпатикотония, в свою очередь, вызывает вазоконстрикцию почечных артерий, усугубляя ишемизацию почечной ткани и повреждение нефронов, а также повышает активность РААС, что дополнительно усиливает клубочковую гиперфильтрацию, гипертрофию мезангния, повреждение подоцитов, гломерулосклероз и протеинурию. Понимание связи

симпатической гиперактивности с повреждением почек привело к формированию новой стратегии в лечении и профилактике почечной дисфункции, основанной на использовании РД [12, 13]. Несмотря на преимущество дистальной методики РД перед стандартным режимом, вопросы ее безопасности и эффективности в отношении функции почек у больных РАГ в сочетании с СД оставались открытыми. Наша работа стала одной из первых, оценивших отдаленную эффективность и безопасность дистального способа РД в сравнении со стандартным режимом у больных очень высокого риска почечных осложнений, к которым относятся пациенты с РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа. Согласно нашим данным, темпы ежегодного снижения СКФ при дистальной методике РД не отличались от таковых при стандартном режиме РД, составляя в среднем 2,7 мл/мин/1,73 м², что подтверждает правоту нашей гипотезы о безопасности дистальной РД. При этом документированные нами темпы снижения СКФ приближались к физиологическим возрастным изменениям [19] и были существенно ниже, чем на фоне фармакотерапии, описанной G.L. Bakris и соавт. [3], для которой ежегодное снижение рСКФ составляет от 10 до 14 мл/мин/1,73 м². Полученные нами результаты согласуются с данными глобального регистра SYMPLICITY, в котором темпы ежегодного снижения СКФ у больных РАГ в сочетании с СД составили 2,6 мл/мин [14], однако наблюдательный характер этого исследования накладывает ограничения на интерпретацию его результатов. Еще более выраженное замедление снижения СКФ было документировано у 12 больных РАГ в работе П.В. Глыбочко и соавт., согласно которой снижение СКФ через 5 лет после РД составило 9,5 мл/мин/1,73 M^2 (или 1,9 мл/мин/год) [20]. Однако в этом исследовании участвовали более молодые пациенты (средний возраст 43,7 ± 12,9 лет), большинство из которых были без СД. Важно, что нефропротективная эффективность РД была продемонстрирована и для больных с умеренной, а также выраженной ХБП. Так, согласно результатам D. Hering и соавт. [21], у больных с ХБП и исходной средней рСКФ $46,2 \pm 13,0$ мл/мин/1,73 м² за год до вмешательства было отмечено значимое снижение рСКФ на 3,41 мл/мин, тогда как через 2 года после вмешательства рСКФ оставалась относительно стабильной, и через 3, 6, 12, 24 мес. наблюдения изменение рСКФ составило +3,73; +2,54; +1,78; -0,24 MJ/MUH/1,73 M^2 cootbetctbehho (p = 0,02; 0,13; 0,28; 0,91 соответственно).

Согласно метаанализу семи рандомизированных контролируемых исследований, в которых принимали участие и пациенты с СД 2-го типа (DENERHTN, SYMPLICITY-FLEX, SYMPLICITY HTN-2, SYMPLICITY HTN-3, OSLO RDN, PRAGUE-15 и SYMPLICITY HTN-Japan), рСКФ через полгода в контрольной группе (n=397) снизилась в среднем на 2,3 мл/мин/1,73 м 2 ; p=0,002, тогда как в группе РД (n=588) снижение СКФ было незначимым (1,48 мл/мин/1,73 м 2 ; p=0,112) [22]. В другом метаанализе 52 исследований, дополненном качественным анализом 14 исследований, с общим количеством больных, равным 2898 человек, значимого изменения рСКФ в те-

чение 9 мес. после РД также выявлено не было [23]. Это свидетельствует не только о безопасности процедуры, но и об ее нефропротективных свойствах. Кроме того, имеются публикации о возможности увеличения рСКФ после РД [10, 24–26].

В нашей работе снижение альбуминурии в обеих группах было незначимым, что могло быть обусловлено малым размером выборки. Вместе с тем в исследовании Z.H. Zhang и соавт. у больных ХБП (n = 39, из них 7 больных СД) в течение года после РД отмечалось нарастающее снижение альбуминурии (на 4,9; 8,9; 14,9; 16,9 мг/дл через 1, 3, 6, 12 мес. соответственно). Характерно, что в группе сравнения (п = 38) на одной фармакотерапии уровень альбуминурии продолжал увеличиваться (+1,1; +0,9; +1,5; +4,5 мг/дл; *p* < 0,05 для сравниваемых групп) [27]. Уменьшение частоты альбуминурии у больных РАГ через полгода после РД было документировано и в контролируемом сравнительном исследовании F. Mahfoud и соавт. с участием 88 больных РАГ (15 больных с СД) [11]. Аналогичные результаты через полгода после РД были получены С. Ott и соавт. [28] у 59 больных РАГ с исходно повышенным альбумин-креатининовым соотношением и альбуминурией, среди которых СД имел место у 51% больных, а также в работе М.G. Кіисһі и соавт. (11 больных с СД, 2 года наблюдения) [25]. Дополнительно к этому H. Sousa и соавт. [26] у больных РАГ в сочетании с СД (n = 22) через год после РД обнаружили уменьшение альбумин-креатининового соотношения.

Среди механизмов нефропротективного действия РД обсуждаются изменения системной гемодинамики в виде снижения АД и гемодинамической нагрузки как на артериальную стенку, так и на клубочки, восстановления функции подоцитов, уменьшения фиброза и воспаления в почечной ткани и кровоснабжающих ее сосудах [29], а также уменьшения тканевой гипоксии вследствие расширения почечных артерий [10, 11]. Последнее косвенно подтверждает документированное нами увеличение диаметра одной из почечных артерий при стандартной методике РД, однако это требует дальнейшего изучения на большем объеме выборки. Кроме того, РД может оказывать положительное влияние на клубочковую эндотелиальную функцию, о чем свидетельствует документированное другими исследователями снижение альбуминурии [11, 28, 29]. Закономерно, что по данным экспериментального исследования Ү. Үао и соавт. [30] на модели СД у крыс с АГ, более полную нефропротекцию обеспечивала комбинация блокады РААС и симпатической нервной системы. Что касается нашей работы, то блокаторы РААС получали все пациенты обеих групп. Вместе с тем в группе дистальной методики РД отмечалась более высокая частота приема бета-блокаторов, что могло обеспечивать большую степень снижения активности симпатического тонуса. Однако мы не имели возможности измерить симпатическую активность, и изучение влияния сочетанного использования блокаторов РАС, бета-блокаторов и РД на функцию почек может стать предметом будущих исследований.

Согласно результатам нашей работы, значимое снижение среднесуточного АД имело место лишь у пациентов из группы дистальной РД, что соответствует ранее опубликованным данным [17]. Другим клинически важным результатом нашего исследования следует считать то, что выраженное снижение АД в группе дистальной РД не сопровождалось ухудшением почечной функции, что подтверждает нашу гипотезу о безопасности данной методики. Аналогичные результаты были получены в небольшой работе C. Ott и соавт. [31], согласно которой через 3 мес. после РД у 19 больных РАГ показатели почечной перфузии, по данным МРТ, и функции почек остались неизменными, несмотря на значимое снижение АД. Вместе с тем небольшое снижение СКФ является вполне закономерным явлением вследствие снижения внутригломерулярного давления при уменьшении системного АД. Микрососудистая патология при АГ характеризуется ослаблением вазоконстрикторных и сосудорасширяющих свойств прегломерулярных афферентных артериол в ответ на изменения почечного перфузионного давления. Следовательно, любое изменение системного и почечного давления будет сопрово-

Литература

- Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Крестинин А.В., Стефанова Е.В., Карпов Р.С. Влияние основной нозологической патологии и выбранной врачебной стратегии на исход тромбоэмболии легочной артерии. Кардиология. 2017;1:37–41. DOI: 10.18565/cardio.2017.1.37-41.
- US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. URL: http://www.usrds.org/.
- Bakris G.L., Williams M., Dworkin L., Elliott W., Epstein M., Toto R. et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. *Am. J. Kidney Dis.* 2000;36(3):646–661. DOI: 10.1053/ajkd.2000.16225.
- De Nicola L., Borrelli S., Gabbai F.B., Chiodini P., Zamboli P., Iodice C. et al. Burden of resistant hypertension in hypertensive patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Kidney Blood Press. Res.* 2011;34:58–67. DOI: 10.1159/000322923.
- Подзолков В.И., Брагина А.Е., Ишина Т.И., Брагина Г.И., Васильева Л.В. Нефропротективная стратегия в лечении артериальной гипертензии как современная общемедицинская задача. Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):107–118. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-107-118.
- Viazzi F., Piscitelli P., Ceriello A., Fioretto P., Giorda C., Guida P. 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.
- Viazzi F., Greco E., Ceriello A., Fioretto P., Giorda C., Guida P. et al. Apparent treatment resistant hypertension, blood pressure control and the progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Kidney Blood Press. Res.* 2018;43(2):422–438. DOI: 10.1159/000488255.
- Vrijens B., Antoniou S., Burnier M., de la Sierra A., Volpe M. Current situation of medication adherence in hypertension. *Front. Pharmacol*. 2017;8:100. DOI: 10.3389/fphar.2017.00100.
- Investigators Simplicity HTN-1. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57(5):911–917. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163014.
- Delacroix S., Chokka R.G., Nelson A.J., Wong D.T., Sidharta S., Pederson S.M. et al. Renal sympathetic denervation increases renal blood volume per cardiac cycle: a serial magnetic resonance imaging study in resistant hypertension. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2017;10:243–249. DOI: 10.2147/IJNRD.S131220.

ждаться пропорциональным изменением СКФ. В этом патофизиологическом контексте поддержание рСКФ, несмотря на значительное снижение АД, предполагает, что РД способна улучшать тонкие механизмы ауторегуляции почечного кровотока. Отсутствие изменений объемов почек, особенно коркового вещества, может косвенно свидетельствовать о сохранении количества функциональных структурных единиц.

Сильной стороной нашей работы был ее дизайн (двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование). В то же время наше исследование было ограничено небольшим количеством больных и оценкой приверженности к лечению по данным опроса.

Выводы

Дистальная РД у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, имеет сопоставимый со стандартной методикой профиль безопасности и аналогичную возможность замедления прогрессирования почечной дисфункции в течение 3 лет наблюдения, несмотря на более выраженное снижение АД.

- Mahfoud F., Cremers B., Janker J., Link B., Vonend O., Ukena C. et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2012;60(2):419–424. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.112.193870.
- Singh R.R., Denton K.M. Renal denervation: A treatment for hypertension and chronic kidney disease. *Hypertension*. 2018;72(3):528–536.
 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10265.
- 13. Пекарский С.Е., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю. Ренальная денервация в 2019 году. Сибирский медицинский журнал. 2019;34(3):21–32. DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-21-32.
- Mahfoud F., Böhm M., Schmieder R., Narkiewicz K., Ewen S., Ruilope L. et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPLICITY Registry. European Heart Journal. 2019;40(42):3474–3482. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz118.
- Sakakura K., Ladich E., Cheng Q., Otsuka F., Yahagi K., Fowler D.R. et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. J. Am. Coll. Cardiol. 2014;64(7):635–643. DOI: 10.1016/j. jacc.2014.03.059.
- Mahfoud F., Tunev S., Ewen S., Cremers B., Ruwart J., Schulz-Jander D. et al. Impact of lesion placement on efficacy and safety of catheter-based radiofrequency renal denervation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;66(16):1766–1775. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.08.018.
- Pekarskiy S., Baev A., Mordovin V., Sitkova E., Semke G., Ripp T. et al. Failure of renal denervation in SYMPLICITY HTN-3 is a predictable result of anatomically inadequate operative technique and not the true limitations of the technology. *Journal of Hypertension*. 2015;33(1):e108. DOI: 10.1097/01.hjh.0000467641. 39623.fb.
- Grassi G., Quarti-Trevano F., Seravalle G., Arenare F., Volpe M., Furiani S. et al. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. *Hypertension*. 2011;57(4):846–851. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164780.
- Glassock R.J., Winearls C. Ageing and the glomerular filtration rate: truths and consequences. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 2009;120:419–428.
- Глыбочко П.В., Светанкова А.А., Родионов А.В., Мальцева А.С., Сулимов В.А., Фомин В.В. Ренальная денервация при резистентной артериальной гипертензии: результаты 5-летнего наблюдения. Терапевтический архив. 2018;09:88–91. DOI: 10.26442/terarkh201890988-91.



- Hering D., Marusic P., Duval J., Sata Y., Head G.A., Denton K.M. et al. Effect of renal denervation on kidney function in patients with chronic kidney disease. International. *Int. J. Cardiol.* 2017;232:93–97. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.01.047.
- Fadl Elmula F.E.M., Jin Y., Yang W.-Y., Thijs L., Lu Y.-C., Larstorp A.C. et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of renal denervation in treatment-resistant hypertension. *Blood Press*. 2015;24(5):263–274. DOI: 10.3109/08037051.2015.1058595.
- 23. Sanders M.F., Reitsma J.B., Morpey M., Gremmels H., Bots M.L., Pisano A. et al. Renal safety of catheter-based renal denervation: systematic review and meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2017;32(9):1440–1447. DOI: 10.1093/ndt/gfx088.
- 24. Ott C., Mahfoud F., Schmid A., Toennes S.W., Ewen S., Ditting T. et al. Renal denervation preserves renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension. *J. Hypertens*. 2015;33(6):1261–1266. DOI: 10.1097/HJH.000000000000556.
- 25. Kiuchi M.G., Graciano M.L., Carreira M.A., Kiuchi T., Shaojie C., Lugon J. Long-term effects of renal sympathetic denervation on hypertensive patients with mild to moderate chronic kidney disease. *J. Clin. Hypertens.* (Greenwich). 2016;18(3):190–196. DOI: 10.1111/jch.12724.
- 26. Sousa H., Branco P., de Sousa Almeida M., de Araújo Gonçalves P.,

- Gaspar A., Dores H. et al. Changes in albumin-to-creatinine ratio at 12-month follow-up in patients undergoing renal denervation *Rev. Port. Cardiol.* 2017;36(5):343–351. DOI: 10.1016/j.repc.2016.09.019.
- Zhang Z.-H., Yang K., Jiang F.-L., Zeng L.-X., Jiang W.-H., Wang X.-Y. The
 effects of catheter-based radiofrequency renal denervation on renal
 function and renal artery structure in patients with resistant hypertension J. Clin. Hypertens. 2014;16(8):599–605. DOI: 10.1111/jch.12367.
- Ott C., Mahfoud F., Schmid A., Ditting T., Veelken R., Ewen S. et al. Improvement of albuminuria after renal denervation. *Int. J. Card.* 2014;173(2):311–315. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.03.017.
- Yao Y., Fomison-Nurse I.C., Harrison J.C., Walker R.J., Davis G., Sammut I.A. Chronic bilateral renal denervation attenuates renal injury in a transgenic rat model of diabetic nephropathy. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2014;307(3):F251–F262. DOI: 10.1152/ajprenal.00578.2013.
- Yao Y., Davis G., Harrison J.C., Walker R.J., Sammut I.A. Renal functional responses in diabetic nephropathy following chronic bilateral renal denervation. *Auton. Neurosci.* 2017;204:98–104. DOI: 10.1016/j.autneu.2016.09.019.
- Ott C., Janka R., Schmid A., Titze S., Ditting T., Sobotka P.A. et al. Vascular and renal hemodynamic changes after renal denervation. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2013;8(7):1195–1201. DOI: 10.2215/CJN.08500812.

References

- Vasiltseva O.Y., Vorozhtsova I.N., Krestinin A.V., Stefanova E.V., Karpov R.S. Effect of main nosological pathology and selected strategy of management on outcome of pulmonary artery thromboembolism. *Kardiologiya*. 2017;1:37–41 (In Russ.). DOI: 10.18565/cardio.2017.1.37-41.
- US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. URL: http://www.usrds.org/.
- Bakris G.L., Williams M., Dworkin L., Elliott W., Epstein M., Toto R. et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. AJKD. 2000;36(3):646–661. DOI: 10.1053/ aikd.2000.16225.
- De Nicola L., Borrelli S., Gabbai F.B., Chiodini P., Zamboli P., Iodice C. et al. Burden of resistant hypertension in hypertensive patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Kidney Blood Press. Res.* 2011;34:58–67. DOI: 10.1159/000322923.
- Podzolkov V.I., Bragina A.E., Ishina T.I., Bragina G.I., Vasilyeva L.V. Nephroprotective strategy in the treatment of hypertension as a modern general medical problem. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(12):107–118 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-107, 118
- Viazzi F., Piscitelli P., Ceriello A., Fioretto P., Giorda C., Guida P. 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.
- Viazzi F., Greco E., Ceriello A., Fioretto P., Giorda C., Guida P. et al. Apparent treatment resistant hypertension, blood pressure control and the progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Kidney Blood Press. Res.* 2018;43(2):422–438. DOI: 10.1159/000488255.
- Vrijens B., Antoniou S., Burnier M., de la Sierra A., Volpe M. Current situation of medication adherence in hypertension. *Front. Pharmacol*. 2017;8:100. DOI: 10.3389/fphar.2017.00100.
- Investigators Simplicity HTN-1. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57(5):911–917. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163014.
- Delacroix S., Chokka R.G., Nelson A.J., Wong D.T., Sidharta S., Pederson S.M. et al. Renal sympathetic denervation increases renal blood volume per cardiac cycle: a serial magnetic resonance imaging study in resistant hypertension. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2017;10:243–249. DOI: 10.2147/IJNRD.S131220.
- Mahfoud F., Cremers B., Janker J., Link B., Vonend O., Ukena C. et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2012;60(2):419–424. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.112.193870.

- Singh R.R., Denton K.M. Renal denervation: A treatment for hypertension and chronic kidney disease. *Hypertension*. 2018;72(3):528–536.
 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10265.
- Pekarskiy S.E., Mordovin V.F., Ripp T.M., Falkovskaya A.Y. Renal denervation in 2019. The Siberian Medical Journal. 2019;34(3):21–32 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-21-32.
- Mahfoud F., Böhm M., Schmieder R., Narkiewicz K., Ewen S., Ruilope L. et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPLICITY Registry. European Heart Journal. 2019;40(42):3474–3482. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz118.
- Sakakura K., Ladich E., Cheng Q., Otsuka F., Yahagi K., Fowler D.R. et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. J. Am. Coll. Cardiol. 2014;64(7):635–643. DOI: 10.1016/j. jacc.2014.03.059.
- Mahfoud F., Tunev S., Ewen S., Cremers B., Ruwart J., Schulz-Jander D. et al. Impact of lesion placement on efficacy and safety of catheter-based radiofrequency renal denervation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;66(16):1766–1775. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.08.018.
- 17. Pekarskiy S., Baev A., Mordovin V., Sitkova E., Semke G., Ripp T. et al. Failure of renal denervation in SYMPLICITY HTN-3 is a predictable result of anatomically inadequate operative technique and not the true limitations of the technology. *Journal of Hypertension*. 2015;33(1):e108. DOI: 10.1097/01.hjh.0000467641.39623.fb.
- Grassi G., Quarti-Trevano F., Seravalle G., Arenare F., Volpe M., Furiani S. et al. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. *Hypertension*. 2011;57(4):846–851. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164780.
- Glassock R.J., Winearls C. Ageing and the glomerular filtration rate: truths and consequences. Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc. 2009;120:419–428.
- Glybochko P.V., Svetankova A.A., Rodionov A.V., Maltseva A.S., Sulimov V.A., Fomin V.V. Renal denervation with a resistant arterial hypertension: the results of a five-year follow-up. *Therapeutic Archive*. 2018;09:88–91 (In Russ.). DOI: 10.26442/terarkh201890988-91.
- Hering D., Marusic P., Duval J., Sata Y., Head G.A., Denton K.M. et al. Effect of renal denervation on kidney function in patients with chronic kidney disease. International. *Int. J. Cardiol.* 2017;232:93–97. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.01.047.
- Fadl Elmula F.E.M., Jin Y., Yang W.-Y., Thijs L., Lu Y.-C., Larstorp A.C. et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of renal denervation in treatment-resistant hypertension. *Blood Press*. 2015;24(5):263–274. DOI: 10.3109/08037051.2015.1058595.
- Sanders M.F., Reitsma J.B., Morpey M., Gremmels H., Bots M.L., Pisano A. et al. Renal safety of catheter-based renal denervation: systematic review and meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2017;32(9):1440–1447. DOI: 10.1093/ndt/gfx088.
- 24. Ott C., Mahfoud F., Schmid A., Toennes S.W., Ewen S., Ditting T. et al. Renal denervation preserves renal function in patients with

.....

- chronic kidney disease and resistant hypertension. *J. Hypertens*. 2015;33(6):1261–1266. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000556.
- Kiuchi M.G., Graciano M.L., Carreira M.A., Kiuchi T., Shaojie C., Lugon J. Long-term effects of renal sympathetic denervation on hypertensive patients with mild to moderate chronic kidney disease. J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2016;18(3):190–196. DOI: 10.1111/jch.12724.
- Sousa H., Branco P., de Sousa Almeida M., de Araújo Gonçalves P., Gaspar A., Dores H. et al. Changes in albumin-to-creatinine ratio at 12-month follow-up in patients undergoing renal denervation *Rev. Port. Cardiol.* 2017;36(5):343–351. DOI: 10.1016/j.repc.2016.09.019.
- Zhang Z.-H., Yang K., Jiang F.-L., Zeng L.-X., Jiang W.-H., Wang X.-Y. The
 effects of catheter-based radiofrequency renal denervation on renal
 function and renal artery structure in patients with resistant hypertension J. Clin. Hypertens. 2014;16(8):599–605. DOI: 10.1111/jch.12367.
- Ott C., Mahfoud F., Schmid A., Ditting T., Veelken R., Ewen S. et al. Improvement of albuminuria after renal denervation. *Int. J. Card*. 2014;173(2):311–315. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.03.017.
- Yao Y., Fomison-Nurse I.C., Harrison J.C., Walker R.J., Davis G., Sammut I.A. Chronic bilateral renal denervation attenuates renal injury in a transgenic rat model of diabetic nephropathy. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2014;307(3):F251–F262. DOI: 10.1152/ajprenal.00578.2013.
- Yao Y., Davis G., Harrison J.C., Walker R.J., Sammut I.A. Renal functional responses in diabetic nephropathy following chronic bilateral renal denervation. *Auton. Neurosci.* 2017;204:98–104. DOI: 10.1016/j.autneu.2016.09.019.
- Ott C., Janka R., Schmid A., Titze S., Ditting T., Sobotka P.A. et al. Vascular and renal hemodynamic changes after renal denervation. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2013;8(7):1195–1201. DOI: 10.2215/CJN.08500812.

Информация о вкладе авторов

Фальковская А.Ю. участвовала в разработке общей концепции и дизайна исследования, проведении исследования, получении, анализе и интерпретации данных, написала первую версию рукописи, подготовила ее для публикации.

Мордовин В.Ф. предложил концепцию исследования и разработал его протокол, организовал проведение исследования, провел проверку критически важного интеллектуального содержания, вместе с Пекарским С.Е и Рипп Т.М. внес вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Пекарский С.Е. участвовал в создании концепции, протокола и дизайна исследования, обеспечивал проведение исследования, разрабатывал технические аспекты ренальной денервации.

Рипп Т.М. участвовала в создании концепции, протокола и дизайна исследования, обеспечивала проведение исследования.

Манукян М.А., Ситкова Е.С., Личикаки В.А., Зюбанова И.В. сформировали выборку пациентов, организовали сбор данных, участвовали в обсуждении результатов.

Гусакова А.М. провела оценку биомаркеров повреждения почек крови и участвовала в обсуждении результатов.

Рябова Т.Р. провела ультразвуковое исследование почечного кровотока и участвовала в обсуждении результатов.

Баев А.Е. выполнял ренальную денервацию, участвовал в интерпретации данных.

Рюмшина Н.И. провела МРТ исследование почек и почечных артерий, участвовала в обсуждении результатов.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Information on author contributions

Falkovskaya A.Yu. contributed to the development of general concept and research design, obtaining, analysis, and interpretation of data, wrote the first version of the manuscript, and prepared it for publication.

Mordovin V.F. proposed research concept, developed study protocol, organized research project, verified critical intellectual content together with Pekarsky S.E. and Ripp T.M., and contributed to the revision of the original version of the manuscript.

Pekarsky S.E. contributed to the development of concept, protocol, research design, study completion, and technical aspects of renal denervation.

Ripp T.M. contributed to the development of concept, protocol, research design, and study completion.

Manukyan M.A., Sitkova E.S., Lichikaki V.A., and Zyubanova I.V. formed the sample of patients, organized data collection, and took part in discussion of the results.

Gusakova A.M. assessed biochemical biomarkers of kidney damage, participated in discussion of the results.

Ryabova T.R. performed ultrasound examination of the renal blood flow and contributed to discussion of the results.

Baev A.E. performed renal denervation and participated in data interpretation.

Ryumshina N.I. performed MRI of the kidneys and renal arteries and participated in discussion of the results.

All authors agreed to submit the manuscript and to bear responsibility for all aspects of the work vouching for their accuracy and integrity.

Сведения об авторах

Фальковская Алла Юрьевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение артериальных гипертоний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5638-3034.

E-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Мордовин Виктор Фёдорович, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением артериальных гипертоний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2238-4573.

E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

Пекарский Станислав Евгеньевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение артериальных гипертоний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4008-4021.

E-mail: Pekarski@cardio-tomsk.ru.

Information about the authors

Alla Yu. Falkovskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-5638-3034.

E-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Victor F. Mordovin, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2238-4573

E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

Stanislav E. Pekarskiy, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4008-4021.

E-mail: Pekarski@cardio-tomsk.ru.

Tatyana M. Ripp, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk



Рипп Татьяна Михайловна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение артериальных гипертоний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-5898-0361.

E-mail: ripp@cardio-tomsk.ru.

Манукян Мушег Айкович, аспирант, отделение артериальных гипертоний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3577-1895.

E-mail: mma@cardio-tomsk.ru.

Личикаки Валерия Анатольевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение артериальных гипертоний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4066-869X.

E-mail: lichikaki@cardio-tomsk.ru.

Ситкова Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение артериальных гипертоний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0988-3642.

E-mail: ses@cardio-tomsk.ru.

Зюбанова Ирина Владимировна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, отделение артериальных гипертоний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6995-9875.

E-mail: ziv@cardio-tomsk.ru.

Гусакова Анна Михайловна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3147-3025.

E-mail: anna@cardio-tomsk.ru.

Баев Андрей Евгеньевич, канд. мед. наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-8163-1618.

E-mail: stent111@mail.ru.

Рябова Тамара Ростиславовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8573-5695.

E-mail: rtr@cardio-tomsk.ru.

Рюмшина Надежда Игоревна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-6158-026X.

E-mail: n.Ryumshina@list.ru.

🖃 Фальковская Алла Юрьевна, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Поступила 13.12.2019

National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-5898-0361.

E-mail: ripp@cardio-tomsk.ru.

Musheg A. Manukyan, Postgraduate Student, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-3577-1895.

E-mail: mma@cardio-tomsk.ru.

Valerya A. Lichikaki, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4066-869X

E-mail: lichikaki@cardio-tomsk.ru.

Ekaterina S. Sitkova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-0988-3642.

E-mail: ses@cardio-tomsk.ru.

Irina V. Zyubanova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-6995-9875.

E-mail: ziv@cardio-tomsk.ru.

Anna M. Gusakova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3147-3025.

E-mail: anna@cardio-tomsk.ru.

Andrey E. Baev, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Head of Department of Invasive Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-8163-1618.

E-mail: stent111@mail.ru.

Tamara R. Ryabova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Functional Diagnostics and Ultrasound, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-8573-5695.

E-mail: rtr@cardio-tomsk.ru.

Nadezhda I. Ryumshina, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Medical Radiologist, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-6158-026X.

E-mail: n.Ryumshina@list.ru.

Alla Yu. Falkovskaya, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Received December 13, 2019