

Регресс гипертрофии левого желудочка у больных резистентной артериальной гипертензией после ренальной денервации: роль гемодинамических и антифибротических эффектов

Солонская Е. И., Мочула О. В., Мордовин В. Ф., Зюбанова И. В., Манукян М. А., Личикаки В. А., Вторушина А. А., Хунхинова С. А., Скомкина И. А., Гусакова А. М., Арсанова С. Х., Завадовский К. В., Фальковская А. Ю.

Цель. Изучить особенности регресса гипертрофии левого желудочка и динамики МР-признаков кардиального фиброза у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ) через 1 год после ренальной денервации (РДН) во взаимосвязи с изменением артериального давления (АД), уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), матриксных металлопротеиназ 2, 9 типов (ММП-2, ММП-9), тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 типа (ТИМП-1).

Материал и методы. В исследование включены 42 пациента с истинной РАГ. Средний возраст пациентов составил 59 (51; 62) лет, половина — мужчины. Все больные принимали 3 и более антигипертензивных препарата. Исходно и через 12 мес. выполнялось определение креатинина, вЧСРБ, ММП-2, ММП-9, ТИМП-1, а также суточное мониторирование АД, оценка массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и накопление контрастного препарата по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца. РДН выполняли с использованием катетеров Symplicity Flex (n=18) и Symplicity Spyral (n=24) в соответствии с инструкцией производителя.

Результаты. Через год после РДН был отмечен значимый антигипертензивный эффект и уменьшение частоты сердечных сокращений. Целевой уровень офисного АД достигли 16 пациентов (38,1%). Через 1 год выявлено значимое снижение уровней вЧСРБ с 2,05 (1,04; 3,28) до 1,64 (0,96; 2,25) мг/л (p=0,045) и ММП-2 с 278,2 (240,9; 353,4) до 265,2 (221,2; 293,2) нг/мл (p=0,018). Наблюдалась тенденция к увеличению ТИМП-1 и снижению ММП-9. По данным МРТ через 1 год после РДН наблюдалась тенденция к увеличению объема контрастного препарата, отмечалось выраженное уменьшение ММЛЖ с 228 (180; 295,2) до 204 (169,8; 277) г (p=0,029). По результатам корреляционного анализа документирована прямая связь уменьшения ММЛЖ со снижением уровня систолического АД и диастолического АД, уровней ММП-2 и ММП-9. Выявлена связь снижения объема контрастного препарата с повышением уровня ТИМП-1 (r=-0,64; p=0,04).

Заключение. Через год после РДН у больных РАГ отмечается регресс гипертрофии левого желудочка на фоне выраженного антигипертензивного эффекта и снижения активности коллагенообразования, что также могло иметь существенное значение для подавления процессов миокардиального фиброза.

Ключевые слова: ренальная денервация, резистентная артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, фиброз, МРТ, матриксные металлопротеиназы.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: NCT01499810 и NCT02667912 на ClinicalTrials.gov.

Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия.

Солонская Е. И.* — к. м. н., м. н. с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0001-9857-4368, Мочула О. В. — к. м. н., н. с. отделения рентгено-

новских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-0002-7502-7502, Мордовин В. Ф. — д. м. н., в. н. с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-2238-4573, Зюбанова И. В. — к. м. н., н. с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0001-6995-9875, Манукян М. А. — к. м. н., м. н. с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-3577-1895, Личикаки В. А. — к. м. н., н. с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-4066-869X, Вторушина А. А. — лаборант-исследователь отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-1192-0489, Хунхинова С. А. — лаборант-исследователь отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-5000-4216, Скомкина И. А. — лаборант-исследователь отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-5954-1640, Гусакова А. М. — к. м. н., н. с. отделения клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-3147-3025, Арсанова С. Х. — студентка 6 курса лечебного факультета, Сибирский государственный медицинский университет, ORCID: 0009-0001-4308-0579, Завадовский К. В. — д. м. н., зав. отделом лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-1513-8614, Фальковская А. Ю. — д. м. н., руководитель отделения артериальных гипертензий, НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-5638-3034.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): haksen_sgmu@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВИ — взвешенные изображения, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ММП-2 — матриксная металлопротеиназа 2 типа, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9 типа, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОКП — объем контрастного препарата, РАГ — резистентная артериальная гипертензия, РДН — ренальная симпатическая денервация, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИМП-1 — тканевой ингибитор металлопротеиназы 1 типа.

Рукопись получена 20.10.2023

Рецензия получена 11.01.2024

Принята к публикации 16.02.2024



Для цитирования: Солонская Е. И., Мочула О. В., Мордовин В. Ф., Зюбанова И. В., Манукян М. А., Личикаки В. А., Вторушина А. А., Хунхинова С. А., Скомкина И. А., Гусакова А. М., Арсанова С. Х., Завадовский К. В., Фальковская А. Ю. Регресс гипертрофии левого желудочка у больных резистентной артериальной гипертензией после ренальной денервации: роль гемодинамических и антифибротических эффектов. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(5):5654. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5654. EDN SFKQPG

Regression of left ventricular hypertrophy in patients with resistant hypertension after renal denervation: the role of hemodynamic and antifibrotic effects

Solonskaya E. I., Mochula O. V., Mordovin V. F., Zyubanova I. V., Manukyan M. A., Lichikaki V. A., Vtorushina A. A., Khunkhinova S. A., Skomkina I. A., Gusakova A. M., Arsanova S. Kh., Zavadovsky K. V., Falkovskaya A. Yu.

Aim. To study the features of regression of left ventricular hypertrophy and magnetic resonance changes of cardiac fibrosis in patients with resistant hypertension (RH) 1 year after renal denervation (RDN) in relation to changes in blood pressure (BP), the level of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), matrix metalloproteinases 2, 9 (MMP-2, MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinase type 1 (TIMP-1).

Material and methods. The study included 42 patients with true RH. The mean age of the patients was 59 (51; 62) years, while half were men. All patients took 3 or more antihypertensive drugs. At baseline and after 12 months, creatinine, hsCRP, MMP-2, MMP-9, TIMP-1 were determined, as well as 24-hour blood pressure monitoring, assessment of left ventricular mass (LVM) and contrast agent accumulation according to cardiac MRI. RDN was performed using Symplicity Flex (n=18) and Symplicity Spyral (n=24) catheters in accordance with the manufacturer's instructions.

Results. A year after RDN, a significant antihypertensive effect and a decrease in heart rate were noted. Sixteen patients (38,1%) reached the target office BP level. After 1 year, a significant decrease in the levels of hsCRP from 2,05 (1,04; 3,28) to 1,64 (0,96; 2,25) mg/l ($p=0,045$) and MMP-2 from 278,2 (240,9; 353,4) to 265,2 (221,2; 293,2) ng/ml ($p=0,018$) was detected. There was a trend towards an increase in TIMP-1 and a decrease in MMP-9. According to MRI 1 year after RDN, there was a tendency to increase the contrast agent volume, and there was a pronounced LVM decrease from 228 (180; 295,2) to 204 (169,8; 277) g ($p=0,029$). Correlation analysis revealed a direct connection between a decrease in LVM and a decrease in SBP and DBP levels, MMP-2 and MMP-9 levels. There was a relationship between a decrease in the contrast agent volume and an increase in TIMP-1 level ($r=-0,64$; $p=0,04$).

Conclusion. A year after RDN, patients with RH show regression of left ventricular hypertrophy with a pronounced antihypertensive effect and a decrease in collagen production, which could also be significant for suppressing the myocardial fibrosis.

Keywords: renal denervation, resistant hypertension, left ventricular hypertrophy, fibrosis, MRI, matrix metalloproteinases.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: NCT01499810, NCT02667912 (ClinicalTrials.gov.).

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

Solonskaya E. I.* ORCID: 0000-0001-9857-4368, Mochula O. V. ORCID: 0000-0002-7502-7502, Mordovin V. F. ORCID: 0000-0002-2238-4573, Zyubanova I. V. ORCID: 0000-0001-6995-9875, Manukyan M. A. ORCID: 0000-0003-3577-1895, Lichikaki V. A. ORCID: 0000-0003-4066-869X, Vtorushina A. A. ORCID: 0000-0003-1192-0489, Khunkhinova S. A. ORCID: 0000-0002-5000-4216, Skomkina I. A. ORCID: 0000-0002-5954-1640, Gusakova A. M. ORCID: 0000-0002-3147-3025, Arsanova S. Kh. ORCID: 0009-0001-4308-0579, Zavadovsky K. V. ORCID: 0000-0002-1513-8614, Falkovskaya A. Yu. ORCID: 0000-0002-5638-3034.

*Corresponding author: haksen_sgm@mail.ru

Received: 20.10.2023 **Revision Received:** 11.01.2024 **Accepted:** 16.02.2024

For citation: Solonskaya E. I., Mochula O. V., Mordovin V. F., Zyubanova I. V., Manukyan M. A., Lichikaki V. A., Vtorushina A. A., Khunkhinova S. A., Skomkina I. A., Gusakova A. M., Arsanova S. Kh., Zavadovsky K. V., Falkovskaya A. Yu. Regression of left ventricular hypertrophy in patients with resistant hypertension after renal denervation: the role of hemodynamic and antifibrotic effects. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5654. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5654. EDN SFKQPG

Ключевые моменты

- Показан кардиопротективный эффект ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией в виде регресса гипертрофии левого желудочка.
- Выявлено отсутствие прогрессирования кардиального фиброза по данным магнитно-резонансной томографии сердца, связанное со снижением артериального давления и снижением активности коллагенообразования.

Артериальная гипертензия (АГ) является основной причиной заболеваемости и смертности от патологии сердечно-сосудистой системы во всем мире, а гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) относится к наиболее частым поражениям органов-мишеней у больных резистентной АГ (РАГ) и имеет место у 40-80% [1]. К обсуждаемым механизмам развития ГЛЖ, помимо гемодинамической нагрузки, относят повышение секреции цитокинов, участвующих в росте миокарди-

Key messages

- The cardioprotective effect of renal denervation has been shown in patients with resistant hypertension in the form of left ventricular hypertrophy regression.
- No progression of cardiac fibrosis was revealed according to cardiac magnetic resonance imaging, associated with a decrease in blood pressure and a decrease in collagen production.

альной массы путем увеличения содержания внеклеточного матрикса. Кроме того, ГЛЖ сопровождается снижением интрамиокардиальной перфузии, развитием фиброза и апоптоза, что имеет существенное значение для раннего и прогрессирующего развития сердечной недостаточности и преждевременной смертности. У 10-15% больных АГ остаётся устойчивой к медикаментозной терапии, что ассоциируется с крайне неблагоприятным кардиоваскулярным прогнозом [2].

Существенное значение в развитии РАГ и её органных осложнений принадлежит повышению актив-

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, n=42

Показатель	Me (Q1; Q3)/n (%)
Возраст, г	59 (51; 62)
Мужчины	19 (45,2)
Индекс массы тела, кг/м ²	33,7 (29,9; 35,7)
Ожирение	32 (76,2)
Ишемическая болезнь сердца	19 (57,6)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	4 (9,5%)
Гипертрофия левого желудочка	29 (87,9)
Сахарный диабет	23 (56,1)
Курение в настоящее время	8 (27,6)
Дислипидемия	38 (90,5)
Почечная дисфункция (pСКФ <60 мл/кг/1,73 м ²)	8 (19)
Периферический атеросклероз	32 (76,2)
Офисное систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	166 (154; 177,3)
Офисное диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	95 (83; 105,7)
Частота сердечных сокращений, уд./мин	67 (64; 74,3)
Базальная гликемия, ммоль/л	6,4 (6; 7,3)
pСКФ, мл/мин/1,73 м ²	74,7 (65,3; 86,4)

Сокращение: pСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

ности симпатической нервной системы [3]. Ее гипер-активация вызывает хроническое низкоинтенсивное воспаление и дисрегуляцию ферментов, участвующих в процессах образования межклеточного матрикса, что приводит к ускоренному прогрессированию ГЛЖ. Ренальная симпатическая денервация (РДН) неоднократно показала свою эффективность в отношении снижения симпатической активности, уровня АД и массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) у пациентов с РАГ [4]. Вместе с тем механизмы регресса ГЛЖ после РДН остаются недостаточно изученными, а надёжные предикторы отсутствуют.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца является "золотым стандартом" оценки структурных изменений сердца [5], а контрастное усиление даёт дополнительную информацию о фиброзных изменениях миокарда, поскольку гистопатологической основой отсроченного накопления гадолиния может служить фиброз. Однако вопросы, касающиеся изменения объёмов отсроченного накопления контрастного вещества в миокарде левого желудочка (ЛЖ) после РДН у больных РАГ, по-прежнему недостаточно изучены и представляют не только клинический интерес, но и позволяют глубже понять механизмы их формирования.

В основе настоящего исследования гипотеза о том, что снижение симпатической активности у больных РАГ после РДН сопровождается регрессом ГЛЖ и замедлением прогрессирования МР-признаков фиброза миокарда ЛЖ, взаимосвязанных не только с гемодинамическими эффектами вмешательства, но и с уменьшением уровня биомаркеров воспаления и коллагенообразования.

Целью исследования было изучить особенности регресса ГЛЖ и динамики МР-признаков кардиального фиброза у пациентов с РАГ через 1 год после РДН во взаимосвязи с изменением артериального давления (АД), уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типов (ММР-2, ММР-9), а также тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 типа (ТИМП-1).

Ограничением исследования явилась небольшая выборка.

Материал и методы

В одноцентровое интервенционное исследование (номера NCT01499810 и NCT02667912 на ClinicalTrials.gov), одобренное локальным Этическим комитетом (протоколы № 60 от 02.03.2009, № 139 от 18.11.2015), были включены 42 пациента. Набор проводился в период с 2010г по 2022г. Критерии включения: наличие истинной РАГ согласно национальным рекомендациям по АГ от 2013г, возраст от 40 до 80 лет, подписанное информированное согласие. Критерии исключения: симптоматический характер АГ, инфаркт миокарда в анамнезе, расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м², беременность, невозможность проведения МРТ, неподходящая для проведения РДН анатомия почечных артерий, обострение хронических заболеваний и другие клинически значимые состояния, препятствующие участию в исследовании.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Средний возраст пациентов составил 59 (51; 62) лет, половина — мужчины. Отмечается

высокая частота ожирения и периферического атеросклероза. Ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа страдали более половины пациентов, а ГЛЖ документирована у подавляющего большинства.

Все больные принимали ≥ 3 антигипертензивных препарата (табл. 2).

Исходно и через 12 мес. всем пациентам выполнялись клинические и лабораторно-инструментальные

исследования с оценкой уровня креатинина и расчетом СКФ по формуле СКД-EPI, вчСРБ, ММР-2, ММР-9, ТИМП-1, а также суточное мониторирование АД и оценка ММЛЖ и накопления контрастного препарата по данным МРТ сердца с контрастным усилением.

МРТ сердца выполнялась на томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл Vantage Titan (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония). В качестве контрастного препарата использовали "Гадобутрол" (Гадовист, Bayer AG, Германия) в дозе 0,1-0,2 мл/кг. Применялся стандартный протокол: кино-МРТ (ИП GRE-SSFP) в стандартных проекциях, T2-взвешенные изображения (ВИ) и T1-ВИ по короткой оси ЛЖ. После введения контрастного препарата были получены ранние контрастные изображения в T1-ВИ для определения наличия и локализации гиперемии миокарда, а также отсроченные контрастные изображения (через 8-15 мин) в T1-ВИ в ИП GRE режиме "Inversion recovery" с ручным подбором времени инверсии для определения характера, локализации и размера отсроченного контрастирования

Таблица 2

Характеристика антигипертензивной терапии (n (%))

Бета-адреноблокаторы	37 (88,1)
Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	42 (100)
Диуретики	42 (100)
Антагонисты кальция	25 (59,5)
Спиринолактон	19 (45,2)
Агонисты имидазолиновых рецепторов	2 (4,8)
Альфа-адреноблокаторы	4 (9,5)
Статины	37 (88,1)

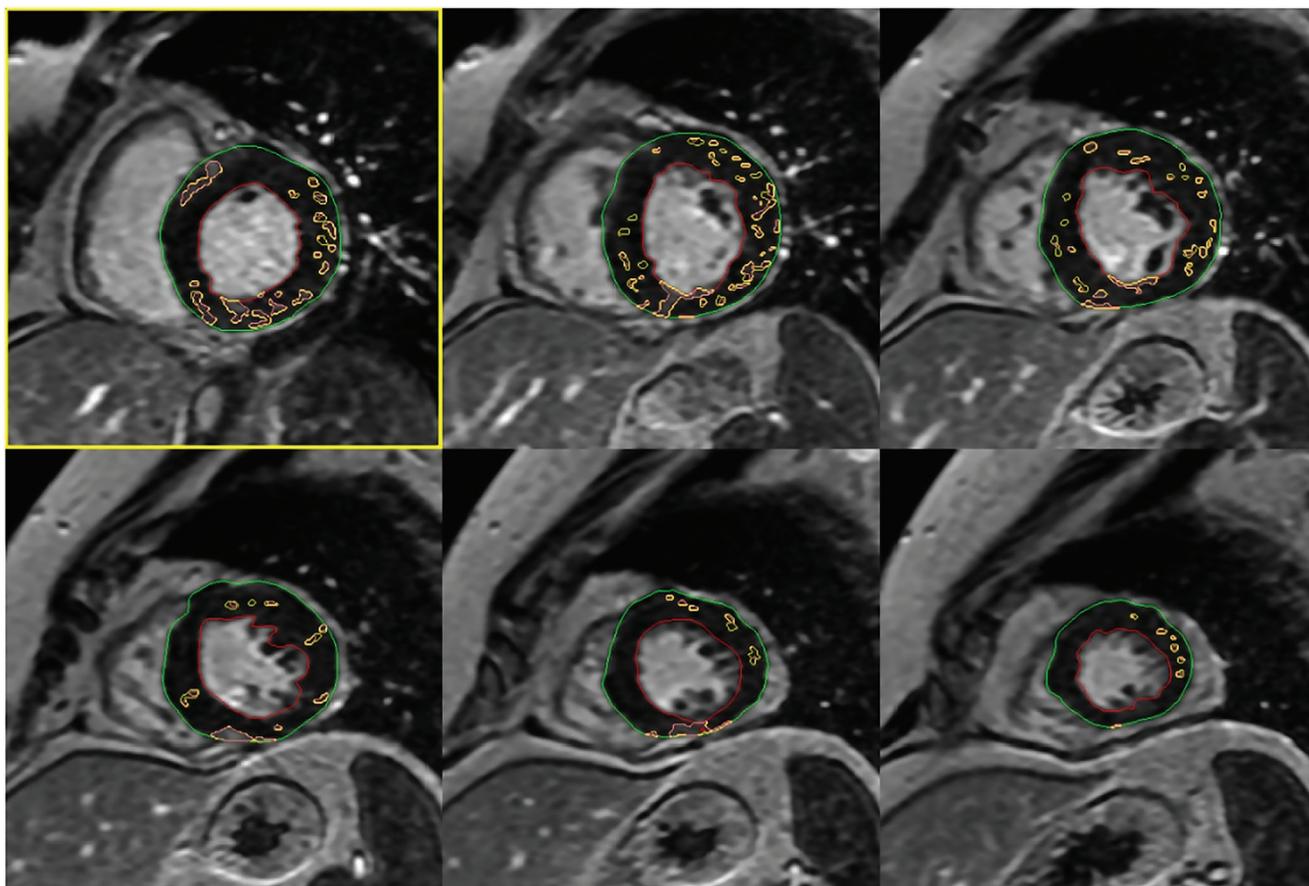


Рис. 1. Пример полуавтоматического выделения участков отсроченного контрастирования миокарда ЛЖ.

Примечание: зеленый контур — эпикард, красный контур — эндокард, обводка желтым контуром — участки отсроченного контрастирования. Представлены изображения по короткой оси ЛЖ в ИП GRE режим "Inversion recovery" у пациентки с РАГ: определяется повышенный МР-сигнал, с интрамиокардиальным мелкоочаговым характером распределения в проекции базального (5 сегментов), среднего (6 сегментов), апикального (3 сегмента) отделов, соответствующий регионарному фиброзу миокарда ЛЖ. ОКП ЛЖ составила 6,7% (13,5 мл). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ОКП — объем контрастного препарата, РАГ — резистентная артериальная гипертония.

Таблица 3

Изменение инструментальных и лабораторных показателей через год после РДН, n=42 (Ме (Q1; Q3)/n (%))

Показатель	Исход	12 мес.	p
САД-24, мм рт.ст.	156,5 (145; 166)	143 (132; 154)	0,000
ДАД-24, мм рт.ст.	86,5 (77; 97)	80 (72; 88)	0,000
ЧСС-24, уд./мин	66,8 (64; 74,6)	61,5 (56,3; 72)	0,042
ММЛЖ, г	228 (180; 295,2)	204 (169,8; 277)	0,029
ОКП, %	3 (2; 5,5)	4,7 (3,2; 7,9)	0,134
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	74,7 (65,3; 86,4)	75,2 (63,3; 84,6)	0,082
вчСРБ, мг/л	2,05 (1,04; 3,28)	1,64 (0,96; 2,25)	0,045
ТИМП-1, нг/мл	372,7 (105,9; 569,4)	403 (124,1; 567,7)	0,850
ММП-2, нг/мл	278,2 (240,9; 353,4)	265,2 (221,2; 293,2)	0,018
ММП-9, нг/мл	295 (109,3; 514,1)	231,5 (109,2; 307,5)	0,327

Сокращения: вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД-24 — среднесуточное диастолическое артериальное давление, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ММП-2 — матриксная металлопротеиназа 2 типа, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9 типа, ОКП — объём контрастного препарата, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД-24 — среднесуточное систолическое артериальное давление, ТИМП-1 — тканевой ингибитор металлопротеиназы 1 типа, ЧСС-24 — среднесуточная частота сердечных сокращений.

ния (рис. 1). Для определения областей накопления контрастного препарата было использовано полуавтоматическое пороговое выделение. Размер отсроченного контрастирования определялся путем полуавтоматической прорисовки участков с повышенной интенсивностью и выражался в объёме контрастного препарата (ОКП) от общего объёма миокарда, представленный в процентах. Область миокарда считалась поражённой, если не менее чем в 10 смежных пикселях миокарда выявлялась интенсивность сигнала $>5 SD$ на изображениях с отсроченным контрастированием [6]. Анализ проводился с помощью свободно распространяемого программного обеспечения Segment версии 2.2 R6589 (<http://segment.heiberg.se>) [7].

Уровень АД (систолическое/диастолическое — САД/ДАД) измеряли по стандартной методике, для амбулаторного мониторинга АД использовали компьютерные системы АВРМ-04 ("Meditech", Венгрия) и ВрLab (ООО "Петр Телегин", Россия). Приверженность к терапии оценивали по данным опроса.

Лабораторные тесты включали иммуноферментное определение в сыворотке крови вчСРБ (Biomerica, Германия), ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 (R&D Systems, США).

Ренальную денервацию выполняли с использованием катетеров Symplicity Flex (n=18) и Symplicity Spural (n=24) в соответствии с инструкцией производителя за исключением того, что аппликации наносились как в основных, так и в дистальных ветвях почечных артерий, а в случаях невозможности выполнить аблации в ветвях, в дистальном отделе общего ствола почечной артерии дополнительно выполняли не менее двух воздействий.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета Statistica v.10.0 с использованием

методов непараметрического анализа: динамика показателей оценивалась с помощью теста Уилкоксона, достоверность межгрупповых различий — с помощью теста Манна-Уитни. Для оценки корреляционных связей использовался коэффициент Спирмена. Результаты представлены как Ме (Q1; Q3). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

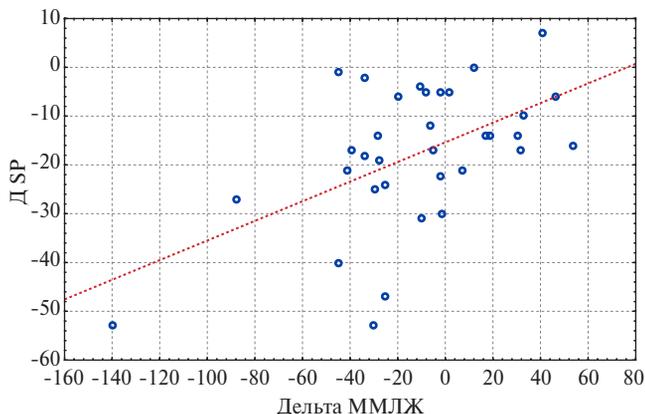
Результаты

Через год после РДН был отмечен значимый антигипертензивный эффект (-13,5 мм рт.ст. для среднесуточного САД (САД-24) и -6,5 мм рт.ст. — для среднесуточного ДАД (ДАД-24)) и уменьшение среднесуточной частоты сердечных сокращений (ЧСС-24) в отсутствие изменений характера медикаментозной терапии (табл. 3). Лишь у 2 пациентов не наблюдалось снижения АД, однако целевой (согласно рекомендациям от 2020г) уровень офисного АД достигли 16 пациентов (38,1%).

При анализе изменений лабораторных тестов через 1 год выявлено значимое снижение уровней вчСРБ с 2,05 (1,04; 3,28) до 1,64 (0,96; 2,25) мг/л ($p=0,045$) и ММП-2 с 278,2 (240,9; 353,4) до 265,2 (221,2; 293,2) нг/мл ($p=0,018$). Значимого изменения сывороточных концентраций ТИМП-1 и ММП-9 отмечено не было, хотя наблюдалась тенденция к увеличению ТИМП-1 и снижению ММП-9. Изменений в расчетной СКФ не выявлено, что свидетельствует о безопасности выполненной инвазивной процедуры (табл. 3).

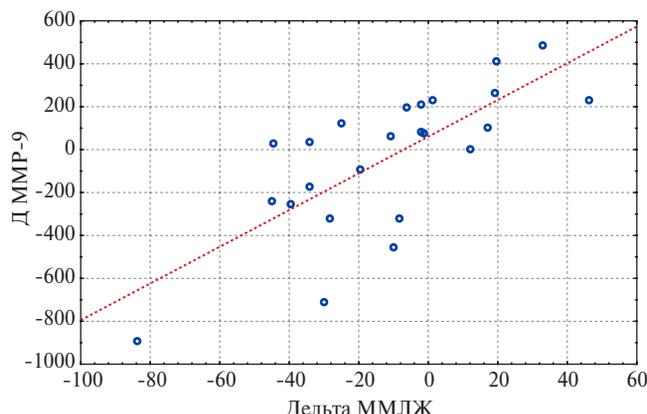
По данным МРТ через 1 год после РДН ОКП значимо не изменился, однако наблюдалась тенденция к увеличению этого показателя. Также отмечалось выраженное уменьшение ММЛЖ с 228 (180; 295,2) до 204 (169,8; 277) г ($p=0,029$).

По результатам корреляционного анализа документирована прямая связь уменьшения ММЛЖ



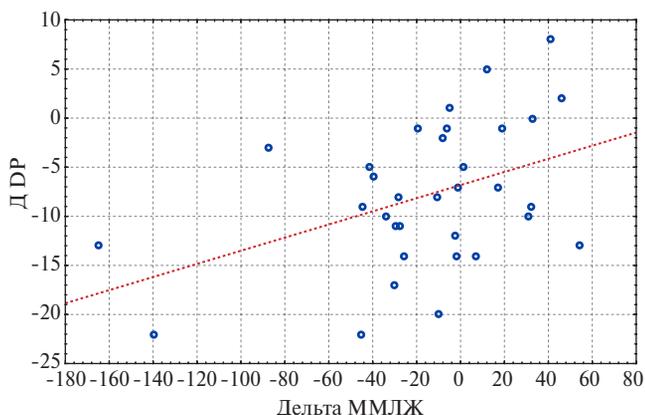
Дельта ММЛЖ:Д SP: $r=0,5287$; $p=0,0013$

Рис. 2. Корреляционная связь изменения ММЛЖ и САД-24.
Примечание: снижение уровня САД-24 сопровождалось снижением значений ММЛЖ.
Сокращение: ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка.



Дельта ММЛЖ:Д MMP-9: $r=0,7419$; $p=0,00003$

Рис. 4. Корреляционная связь изменения ММЛЖ и сыровоточной концентрации ММП-9.
Примечание: снижение уровня ММП-9 сопровождалось снижением значений ММЛЖ.
Сокращения: ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, MMP-9 — матриксная металлопротеиназа 9 типа.



Дельта ММЛЖ:Д DP: $r=0,4272$; $p=0,0131$

Рис. 3. Корреляционная связь изменения ММЛЖ и ДАД-24.
Примечание: снижение уровня ДАД-24 сопровождалось снижением значений ММЛЖ.
Сокращение: ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка.

со снижением уровня САД (рис. 2) и ДАД (рис. 3), а также снижением уровней ММП-2 ($r=0,75$; $p<0,001$) и ММП-9 (рис. 4). Кроме того, выявлена корреляционная связь снижения ОКП с повышением уровня ТИМП-1 ($r=-0,64$; $p=0,04$). "Потери" участников исследования связаны с низкой валидностью суточного мониторирования АД у части пациентов и получением некорректных данных или неполучением данных об уровнях ММП-9 у некоторых пациентов.

Прямых корреляционных связей изменений ММЛЖ и ОКП со снижением уровня вчСРБ не обнаружено.

Обсуждение

ГЛЖ является сильным независимым предиктором повышенной сердечно-сосудистой заболеваемо-

сти и смертности и отражает долгосрочное влияние гемодинамических и негемодинамических факторов. Несмотря на выраженный антигипертензивный эффект ренальной денервации, в ранее проведенных исследованиях был отмечен значимый регресс ГЛЖ по данным МРТ после РДН, не связанный со снижением АД [8-10]. Нами впервые установлено, что снижение ММЛЖ ассоциировалось с уменьшением содержания в крови уровней ММП-9 и ММП-2, что подтверждает вовлеченность коллагенообразования в процессы ГЛЖ. А поскольку подавление коллагенообразования после РДН происходит не только в миокарде, но и в сосудистой стенке [11], улучшение ее механических характеристик может положительно влиять на левожелудочково-артериальное взаимодействие, уменьшать пульсатильную нагрузку на ЛЖ и дополнительно способствовать регрессу ГЛЖ.

В нашей работе отмечено значимое снижение вчСРБ, однако прямой связи уменьшения этого маркера воспаления с регрессом ГЛЖ мы не обнаружили. Возможно, отчасти это связано с ограничением данного исследования в виде небольшого объема выборки. Однако это также может свидетельствовать о более сложных механизмах регресса ГЛЖ после РДН [12].

Значимого изменения ОКП через год после РДН в нашей работе не обнаружено, что свидетельствует о малой обратимости сформировавшихся фиброзных изменений [13]. Вместе с тем есть данные, что при уменьшении нагрузки на ЛЖ идет активация профибротического фенотипа макрофагов, который способствует усилению деградации коллагена и уменьшению его отложения, что приводит к частичной регрессии фиброза [14]. В нашем же исследовании была

отмечена тенденция к увеличению ОКП, что может быть результатом сохраняющейся гемодинамической нагрузки, поскольку лишь 16 пациентов достигли целевых показателей АД. Поэтому незначимое увеличение ОКП может частично отражать переход ГЛЖ в фиброз, либо его формирование в результате разрешившегося низкоинтенсивного воспаления. Более детальное изучение этого вопроса может стать предметом будущих исследований. Тем не менее, следует отметить, что у почти половины больных (45,2%) дальнейшего увеличения ОКП в течение года после РДН не наблюдалось, что в целом свидетельствует о благоприятных эффектах вмешательства.

Также нами была обнаружена прямая связь уменьшения ОКП с повышением уровня ТИМП-1. Данная связь представляется вполне логичной, учитывая биологическую роль этого фермента, заключающуюся в подавлении активности коллагеназ. Ранее проведенные исследования показывали, что сердечные фибробласты играют ключевую роль в фиброзе мио-

карда, а повышение уровня ТИМП-1 и снижение уровня MMP-9 ассоциируется с замедленным прогрессированием кардиального фиброза при гипертензивных изменениях миокарда [15].

Следует также отметить, что после РДН имело место не только снижение АД, но и уменьшение частоты сердечных сокращений, что косвенно может свидетельствовать о симпатолитическом эффекте процедуры.

Заключение

Через год после РДН у больных РАГ отмечается регресс ГЛЖ на фоне выраженного антигипертензивного эффекта и снижения активности коллагенообразования, что также могло иметь существенное значение для подавления процессов миокардиального фиброза.

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

Литература/References

- Mehmet Y, Ahmet AO, Merrill H, et al. Left ventricular hypertrophy and hypertension. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2020;63(1):10-21. doi:10.1016/j.pcad.2019.11.009.
- Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, et al. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart*. 2019;105(2):98-105. doi:10.1136/heartjnl-2018-313599.
- Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, et al. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2003;108(5):560-5. doi:10.1161/01.CIR.0000081775.72651.B6.
- Schmidt M, Roessner F, Berger M, et al. Renal Sympathetic Denervation: Does Reduction of Left Ventricular Mass Improve Functional Myocardial Parameters? A Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Pilot Study. *J Thorac Imaging*. 2019;34(5):338-44. doi:10.1097/RTI.0000000000000399.
- Grajewski KG, Stojanovska J, Ibrahim EH, et al. Left Ventricular Hypertrophy: Evaluation With Cardiac MRI. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2020;49(6):460-75. doi:10.1067/j.cpradiol.2019.09.005.
- Eitel I, de Waha S, Wöhrle J, et al. Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(12):1217-26. doi:10.1016/j.jacc.2014.06.1194.
- Heiberg E, Sjögren J, Ugander M, et al. Design and validation of Segment — freely available software for cardiovascular image analysis. *BMC Med Imaging*. 2010;10:1. doi:10.1186/1471-2342-10-1.
- Mahfoud F, Urban D, Teller D, et al. Effect of renal denervation on left ventricular mass and function in patients with resistant hypertension: data from a multi-centre cardiovascular magnetic resonance imaging trial. *Eur Heart J*. 2014;35(33):2224-31b. doi:10.1093/eurheartj/ehu093.
- Sitkova ES, Mordovin VF, Ripp TM, et al. Positive effects of renal denervation on left ventricular hypertrophy and subendocardial damage. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2019;25(1):46-59. (In Russ.) Ситкова Е. С., Мордовин В. Ф., Рипп Т. М. и др. Положительное влияние ренальной денервации на гипертрофию и субэндокардиальное повреждение миокарда. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(1):46-59. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-46-59.
- Zyubanova IV, Mordovin VF, Falkovskaya AYU, et al. Long-term outcomes of renal denervation and related sex characteristics: data from a three-year follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4006. (In Russ.) Зюбанова И. В., Мордовин В. Ф., Фальковская А. Ю. и др. Отдаленные результаты ренальной денервации и их половые особенности: данные трехлетнего наблюдения. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4006. doi:10.15829/1560-4071-2021-4006.
- Falkovskaya AYU, Mordovin VF, Rumshina NI, et al. Renal denervation may attenuate the severity of MRI-signs of vascular wall damage in diabetic patients with resistant hypertension due to the anti-inflammatory effect. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2020;26(5):552-63. (In Russ.) Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Рюмшина Н. И. и др. Влияние ренальной денервации на МРТ-признаки повреждения сосудистой стенки у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(5):552-63. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-552-563.
- Pan JA, Michaëlsson E, Shaw PW, et al. Extracellular volume by cardiac magnetic resonance is associated with biomarkers of inflammation in hypertensive heart disease. *J Hypertens*. 2019;37(1):65-72. doi:10.1097/HJH.0000000000001875.
- Sitkova ES, Mordovin VF, Pekarsky SE, et al. Distal renal denervation: possibilities of cardioprotection in patients with resistant arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2225. (In Russ.) Ситкова Е. С., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е. и др. Дистальная ренальная денервация: возможности кардиопротекции у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2225. doi:10.15829/1728-8800-2019-2225.
- Neff LS, Zhang Y, Van Laer AO, et al. Mechanisms that limit regression of myocardial fibrosis following removal of left ventricular pressure overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2022;323(1):165-75. doi:10.1152/ajpheart.00148.2022.
- Kinoshita T, Ishikawa Y, Arita M, et al. Antifibrotic response of cardiac fibroblasts in hypertensive hearts through enhanced TIMP-1 expression by basic fibroblast growth factor. *Cardiovasc Pathol*. 2014;23(2):92-100. doi:10.1016/j.carpath.2013.11.001.