

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 611.018.83:616.61

Нервные волокна и ганглии почечных артерий у человека: гистологическая характеристика

К. Е. Иванов, Л. Б. Митрофанова, С. В. Гарькина,
Е. Н. Михайлов, Д. С. Лебедев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Иванов Константин Евгеньевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: dr_ivanoff@live.ru

Статья поступила в редакцию
04.03.18 и принята к печати 10.10.18.

Резюме

Понимание распределения нервных волокон и ганглиев в стенке почечных артерий является крайне важным в проведении эффективной процедуры катетерной денервации. **Целью исследования** явилось изучение распределения нервных элементов в проксимальной части почечных артерий человека. **Материалы и методы.** Изучено 29 гистологических препаратов проксимальной части почечных артерий, полученных от 20 умерших пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. **Результаты.** Идентифицировано 1203 нервных элемента, из них нервных волокон — 1148, вегетативных ганглиев — 55 (4,6%). Диапазон расстояний от интимы до нервов составил 0,3–8,8 мм, медиана и квартили — 1,4 (1,0; 1,9) мм. диапазон расстояний от интимы до ганглиев составил 0,6–4,5 мм, медиана и квартили — 2,2 (1,4; 2,7) мм. Большинство (93 %) нервных элементов располагалось на глубине до 3 мм. **Выводы.** Большинство нервных элементов проксимальных отделов почечных артерий находится на глубине до 3 мм от эндотелиальной поверхности.

Ключевые слова: почечные артерии, резистентная гипертензия, симпатическая нервная система, нервы, ганглии почечных артерий, ренальная денервация

Для цитирования: Иванов К. Е., Митрофанова Л. Б., Гарькина С. В., Михайлов Е. Н., Лебедев Д. С. Нервные волокна и ганглии почечных артерий у человека: гистологическая характеристика. Артериальная гипертензия. 2018;24(5):515–520. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-515-520

Histological characteristics of human renal artery nerves and neural ganglia

**K. E. Ivanov, L. B. Mitrofanova, S. V. Garkina,
E. N. Mikhaylov, D. S. Lebedev**
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Konstantin E. Ivanov,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: dr_ivanoff@live.ru

Received 4 March 2018;
accepted 10 October 2018.

Abstract

Objective. Understanding of nerve and ganglia distribution in human renal arteries is essential in effective transcatheter denervation procedures. The purpose of the study was histological characterization of nerves and ganglia in human renal artery. **Design and methods.** Histological study included 29 proximal renal artery sections obtained from 20 patients with different cardiovascular diseases. **Results.** We identified 1203 nervous elements, of them fibers — 1148, ganglia — 55 (4%). The range of distances from intima to nerves was 0,3–8,8 mm [1,4 (1,0; 1,9) mm]; the range of distances from intima to ganglia was 0,6–4,5 mm [2,2 (1,4; 2,7) mm]. The majority among nerve elements (93 %) were located at a depth of 3 mm from artery lumen. **Conclusions.** The majority of nervous elements of renal arteries is located within 3 mm deep from artery lumen.

Key words: renal artery, anatomy, histology, nerves, ganglia, renal denervation

For citation: Ivanov KE, Mitrofanova LB, Garkina SV, Mikhaylov EN, Lebedev DS. Histological characteristics of human renal artery nerves and neural ganglia. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(5):515–520. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-515-520

Введение

Известно, что развитие многих сердечно-сосудистых заболеваний обусловлено расстройством функционирования вегетативной нервной системы, преобладанием активности симпатической нервной системы над парасимпатическим компонентом [1]. В частности, в сфере сердечно-сосудистой заболеваемости особый интерес представляет симпатическая нервная система почек [2]. Благодаря патофизиологическим механизмам, в которых задействованы вегетативная нервная система и симпатическая нервная система почек, а также успехам электрофизиологии и технологиям внутрисосудистых вмешательств, появилась возможность локального физического воздействия на структуры симпатической нервной системы.

Одним из способов лечения артериальной гипертензии и желудочковых аритмий [3–5] является ренальная денервация.

Несмотря на нейтральные результаты исследования Symplicity HTN-3, согласно которому денервация не имела преимуществ перед процедурой простой катетеризации, положительные результаты нового исследования Spyril HTN OFF-MED свидетельствуют о значительном прогрессе технологии ренальной денервации [6]. Различные данные об успешности процедуры, вероятно, связаны с анатомической вариабельностью целевых структур почечных артерий.

При радиочастотной симпатической денервации происходит разрушение волокон и ганглиев нервов в адвентиции почечных артерий [7]. Особенности анатомии и плотности залегания симпатических нервов почечных артерий составляют определяющий момент в успехе наносимых воздействий, но у человека они изучены не в полной мере, что может сказываться на особенностях применения и безопасности катетерных интервенционных методик.

Несмотря на малое количество положительных рандомизированных контролируемых исследований, посвященных применению денервации у пациентов с артериальной гипертензией, этот метод все же представляется перспективным вмешательством для снижения гиперсимпатикотонии. Таким образом, необходимо детальное понимание анатомических особенностей нервных элементов почечных артерий.

Целью исследования было изучение морфологических особенностей топографии периаартериальных нервных волокон и ганглиев в стенке почечных артерий при различной патологии сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы

Изучено 29 гистологических препаратов почечных артерий, полученных при аутопсии у 20 пациентов (возраст 32–83 года, медиана — 68,5 года) с анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний. Индекс массы тела находился в пределах 14,0–37,3, медиана — 27,3 кг/м². Критериями исключения были заболевания почек и/или повреждение почечной артерии во время аутопсии. Клиническая характеристика пациентов указана в таблице 1.

Почечные артерии извлекались билатерально единым блоком вместе с отделом брюшной аорты и окружающей жировой клетчаткой. Образцы артерий фиксировались в 10-процентном растворе нейтрального забуференного формалина, обезживались в спиртах восходящей концентрации и заливались в парафин. Далее выполнялись серийные срезы ротационным микротомом Leica RM 2125 RT (Германия). Парафиновые срезы толщи-

ной 2–3 мкм по 1–2 среза на одном предметном стекле окрашивались гематоксилин-эозином. Все препараты использовались для изучения топографических особенностей периаартериальных нервных волокон и ганглиев. Согласно более ранним исследованиям [8], максимальная плотность нервных волокон и ганглиев наблюдается в проксимальном отделе почечной артерии, поэтому детальному изучению подлежала проксимальная треть артерии.

Для определения локализации нервных элементов в стенке почечных артерий проводилось измерение расстояния (с точностью до 1 мкм) от интимы почечной артерии до нервных волокон и ганглиев, а также подсчет их количества (рис. 1). Для удобства регистрации срез артерии был условно разделен на кольца с шагом 0,5 мм (500 мкм). Полученные данные дистанций и глубин залегания нервных волокон и ганглиев распределялись в соответствии с интервалами в 0,5 мм. В том случае, когда нервное волокно находилось на границе, оно относилось к интервалу с большим его содержанием. Разделение на афферентные и эфферентные пучки не проводилось.

Данное исследование одобрено этическим комитетом и утверждено на заседании научного совета ФБГУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Статистический анализ

Анализ выполнялся с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10 (StatSoft, USA, Tulsa, OK). При сравнении подгрупп по количественным показателям в связи с их распределениями, сильно отличными от нормального, ис-

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Характеристика пациентов	Количество (%)
Пол, м/ж	13/7 (65/35 %)
ХЛПЗ	2 (10 %)
ПИКС	10 (50 %)
ИБС	14 (70 %)
ГБ	15 (75 %)
СД	3 (15 %)
НРС	7 (35 %)
Аневризма аорты	2 (10 %)
Атеросклеротический кардиосклероз	17 (85 %)
Склероз почечной артерии	16 (80 %)
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²)	6 (30 %)

Примечание: ХЛПЗ — хроническое лимфопролиферативное заболевание; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ГБ — гипертоническая болезнь; СД — сахарный диабет; НРС — нарушения ритма сердца; ИМТ — индекс массы тела.

Рисунок 1. Анатомия стенки почечной артерии.
Срез почечной артерии для анализа карты залегания нервных волокон и ганглиев. Срез окрашен гематоксилином и эозином. Схематически показана сетка колец с шагом 0,5 мм

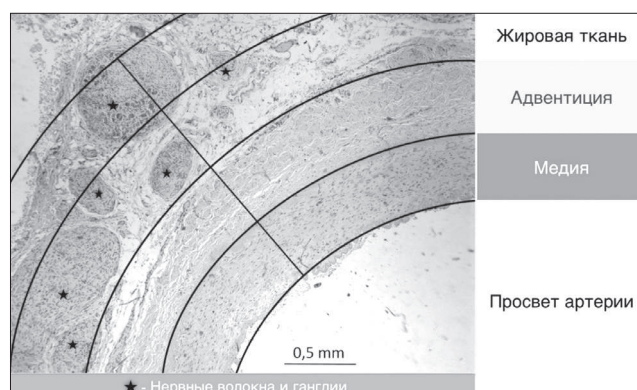


Рисунок 2. Гистограмма распределения встречаемости («частоты») нервных элементов (волокон и ганглиев) в зависимости от глубины залегания от эндотелиальной поверхности почечной артерии. Интегральный (кумулятивный) процент отражает накопленную частоту (долю) нервных элементов в каждом выбранном слое

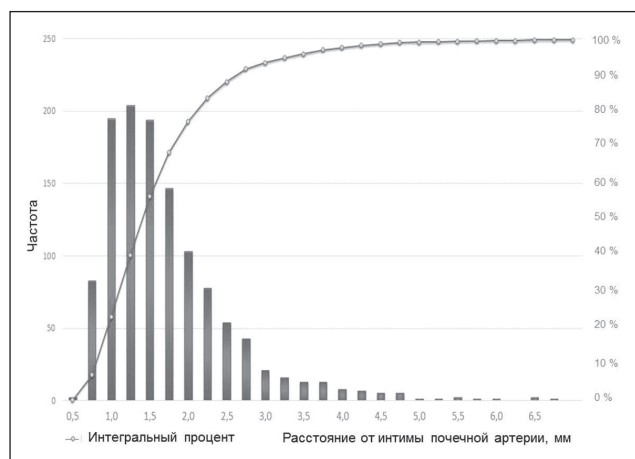
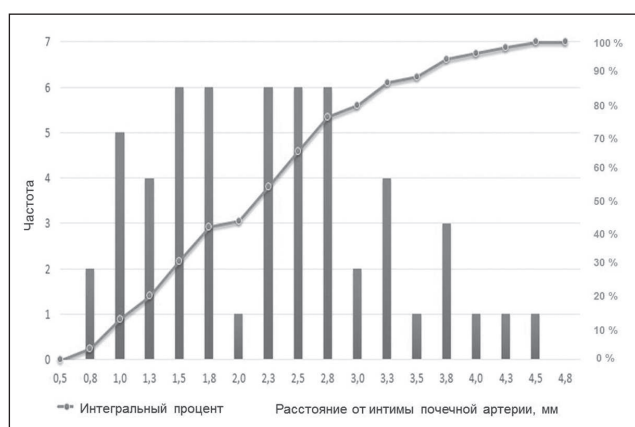


Рисунок 3. Гистограмма распределения встречаемости («частоты») нервных ганглиев в зависимости от глубины залегания от эндотелиальной поверхности почечной артерии. Интегральный (кумулятивный) процент отражает накопленную частоту (долю) нервных элементов в каждом выбранном слое



пользовался непараметрический критерий Манна–Уитни с описанием подгрупп с помощью значений медианы и квартилей. Сравнение по дискретным показателям проводилось методом Хи-квадрат с вычислением р-значений с помощью точного критерия Фишера. Ассоциации между показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена [11].

Учитывая принцип Бонферрони, статистически значимыми считались различия при $p < 0,01$.

Результаты

В подготовленных препаратах было выявлено 1203 нервных элемента, из них нервных волокон — 1148, вегетативных ганглиев — 55 (4,6%). Нервы располагались по всей окружности стенки почечных артерий. Диапазон расстояний от интимы до нервов составил 0,3–8,8 мм, и квартили — 1,4 (1,0; 1,9) мм; диапазон расстояний от интимы до ганглиев составил 0,6–4,5 мм, медиана и квартили — 2,2 (1,4; 2,7) мм. Из всех выявленных нервных волокон и ганглиев наибольшая плотность элементов выявлена на глубине 1–2 мм от поверхности эндотелия, при этом 93 % нервных элементов располагались на глубине до 3 мм (табл. 2, рис. 2, 3).

Поскольку возрастной диапазон пациентов при малой выборке был достаточно велик (32–83 года), была проанализирована ассоциация распределения глубин расположения нервных волокон с возрастом и индексом массы тела с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Связь оказалась очень слабой и статистически незначимой. Коэффициент корреляции с возрастом $r_s = -0,03$ ($p = 0,26$), с индексом массы тела — $r_s = 0,03$ ($p = 0,39$). Это позволило считать выборку однородной и рассматривать ее как целое.

Также сравнивались характеристики расположения нервных волокон в препаратах, полученных от пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (табл. 3). Статистически значимо различалось среднее расстояние от интимы артерии до нервного волокна при сравнении между подгруппами с наличием постинфарктного кардиосклероза, ишемической болезни сердца, нарушений ритма сердца, а также с индексом массы тела более и менее 30. У пациентов с другими патологиями различий в глубине залегания нервов не выявлено. Однако даже значимые различия не выходили за пределы 0,1–0,2 мм.

Обсуждение

В настоящем исследовании выявлено, что в проксимальной части почечных артерий большинство (93 %) нервных волокон и ганглиев располагается

Таблица 2

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН И ГАНГЛИЕВ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАССТОЯНИЯ ОТ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ПОВЕРХНОСТИ**

Диапазон кольца от поверхности эндотелия	Количество и процент нервных элементов
0,0–0,5 мм	2 (0,2 %)
0,5–1,0 мм	278 (23,1 %)
1,0–1,5 мм	398 (33,1 %)
1,5–2,0 мм	250 (20,8 %)
2,0–2,5 мм	132 (11,0 %)
2,5–3,0 мм	64 (5,3 %)
> 3 мм	79 (6,6 %)
Всего	1203 (100 %)

Таблица 3

**РАССТОЯНИЕ ОТ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ПОВЕРХНОСТИ ДО НЕРВНОГО ВОЛОКНА
У БОЛЬНЫХ РАЗНЫХ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП**

Показатель	Нет признака Me (25 %; 75 %)	Есть признак Me (25 %; 75 %)	p-значение
Пол, м/ж	1,33 (0,98; 1,87)	1,41 (1,10; 1,84)	0,09
ХЛПЗ	1,37 (1,01; 1,91)	1,27 (0,98; 1,70)	0,05
ПИКС	1,31 (0,98; 1,77)	1,42 (1,06; 1,96)	0,002
ИБС	1,27 (0,98; 1,71)	1,40 (1,03; 1,94)	0,001
ГБ	1,32 (1,00; 1,81)	1,36 (1,01; 1,88)	0,88
СД	1,36 (1,02; 1,86)	1,33 (0,96; 1,88)	0,15
НРС	1,29 (0,98; 1,73)	1,44 (1,05; 2,02)	0,0001
Аневризма аорты	1,38 (1,02; 1,93)	1,17 (0,97; 1,50)	< 0,0001
Атеросклеротический кардиосклероз	1,28 (0,98; 1,74)	1,37 (1,02; 1,89)	0,06
Склероз почечной артерии	1,28 (0,96; 1,77)	1,37 (1,03; 1,88)	0,15
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²)	1,33 (0,98; 1,81)	1,43 (1,09; 1,95)	0,01

Примечание: ХЛПЗ — хроническое лимфопролиферативное заболевание; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ГБ — гипертоническая болезнь; СД — сахарный диабет; НРС — нарушения ритма сердца; ИМТ — индекс массы тела.

на глубине до 3 мм от эндотелиальной поверхности. Средние расстояния от эндотелия до нервных волокон у пациентов с ожирением и у пациентов с ишемической болезнью сердца больше, чем у других пациентов. Однако различия в абсолютных значениях расстояний малы, и, по нашему мнению, не имеют клинической значимости.

Ранее было опубликовано несколько работ, посвященных микроанатомии нервных волокон почечных артерий в контексте хирургических вмешательств [8]. Согласно исследованиям, глубина залегания нервных волокон и ганглиев достаточно вариабельна, а эффективность катетерной абляции возможна при залегании максимального количества нервных волокон на глубине от 0,5 до 5 мм.

На основании более ранних гистологических исследований было высказано предположение, что наиболее интенсивная абляция в устье почечных

артерий, особенно по верхнему полюсу, должна приводить к повреждению максимального количества нервных элементов [8, 9]. Были отмечены различия в распределении нервных волокон по верхней и нижней сторонам почечной артерии, а также вентральной и дорсальной сторонам.

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования является прицельное изучение проксимальных отделов почечных артерий, в то время как в недавних клинических работах показано, что абляция в дистальной части артерий приводит к дополнительному эффекту снижения артериального давления, что косвенно свидетельствует о более выраженном эффекте денервации [10].

В нашей работе не проводился анализ различий распределения нервных волокон вокруг артерий

в дорсовентральном и краниокаудальном направлениях.

Выводы

Максимальная концентрация нервных элементов (93 %) проксимальных отделов почечных артерий находится на глубине до 3 мм от эндотелиальной поверхности.

Таким образом, основываясь на собственных полученных данных, можно сделать вывод о возможности достижения лечебного эффекта при проведении стойкой деструкции радиочастотной энергией подавляющего большинства периаартериальных эфферентных и афферентных симпатических нервных волокон и ганглиев почечных артерий.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298(2):R245–53.
2. Johns EJ, Kopp UC, DiBona GF. Neural Control of Renal Function. *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, NJ. 2011.
3. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373(9671):1275–1281.
4. Михайлов Е. Н., Лебедев Д. С. Методы нейромодуляции в лечении желудочковых тахикардий. *Аритмология: от фундаментальных исследований к стандартам лечения*. Под ред. Д. С. Лебедева. СПб., 2017. С. 232–238. [Mikhailov EN, Lebedev DS. Neuromodulation methods in the management of ventricular arrhythmias. *Arrhythmology: from basic research to the treatment standards*. Ed. by DS Lebedev. SPb., 2017. P. 232–238. In Russian].
5. Vander MA, Fedotov PA, Lubimtseva TA, Bortsova MA, Sitnikova MYu, Lebedev DS et al. Renal artery denervation suppresses intractable ventricular arrhythmia in patients with left heart thrombosis. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14:587–589.
6. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2160–2170.
7. Böhm M, Linz D, Ukena C, Esler M, Mahfoud F. Renal denervation for the treatment of cardiovascular high risk-hypertension or beyond? *Circ Res*. 2014;115(3):400–409.
8. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, Otsuka F, Yahagi K, Fowler DR et al. Anatomic assessment of sympathetic periarterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(7):635–643.
9. Bertog SC, Blessing E, Vaskelyte L, Hofmann I, Id D, Sievert H. Renal denervation: tips and tricks to perform a technically successful procedure. *EuroIntervention*. 2013;9 Suppl R:R83–8.
10. Beftink MM, Spiering W, De Jong MR, Doevendans PA, Blankstijn PJ, Elvan A et al. Renal denervation beyond the bifurcation: the effect of distal ablation placement on safety and

blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(4):371–378. doi:10.1111/jch.12989

11. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных с помощью пакета программ «Статистика». М.: Медиа Сфера, 2002. 312 с. [Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data using software STATISTICA. M.: Media Sphera, 2002. 312 p. In Russian].

Информация об авторах

Иванов Константин Евгеньевич — аспирант научно-исследовательского отдела аритмологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Митрофанова Любовь Борисовна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией патоморфологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гарькина Светлана Витальевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейромодуляции научно-исследовательского отдела интервенционной аритмологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Михайлов Евгений Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией нейромодуляции научно-исследовательского отдела интервенционной аритмологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лебедев Дмитрий Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующий научно-исследовательским отделом аритмологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Konstantin E. Ivanov, MD, PhD student, Research Department for Arrhythmology, Almazov National Medical Research Centre;

Lubov B. Mitrofanova, MD, PhD, DSc, Head, Research Laboratory of Pathology, Almazov National Medical Research Centre;

Svetlana V. Garkina, MD, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory for Neuromodulation, Research Department for Intervention Arrhythmology, Almazov National Medical Research Centre;

Eugeny N. Mikhaylov, MD, PhD, DSc, Head, Research Laboratory for Neuromodulation, Research Department for Intervention Arrhythmology, Almazov National Medical Research Centre;

Dmitry S. Lebedev, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Research Department for Arrhythmology, Almazov National Medical Research Centre.