

<https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.4.200398>

[Экспертное мнение]

Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) по применению радиочастотной денервации почечных артерий у пациентов с артериальной гипертензией

Н.М. Данилов^{✉1}, Р.А. Агаева¹, Ю.Г. Матчин¹, В.А. Григин¹, Г.В. Щелкова¹, Т.М. Рипп^{2,3}, С.Е. Пекарский², А.Е. Баев², И.Е. Чазова¹¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;²Научный исследовательский институт кардиологии ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия;³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

✉ndanilov1@gmail.com

Аннотация

Симпатическая гиперактивность нервной системы является одним из основных механизмов в развитии артериальной гипертензии. Транскатетерная денервация почечных артерий предназначена для разрушения почечных симпатических афферентных и эфферентных нервов для достижения устойчивого снижения артериального давления. Начиная с 2017 г. все исследования с применением устройств II поколения продемонстрировали, что ренальная денервация (РДН) обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления. Эксперты Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) рассматривают РДН как возможное дополнение к антигипертензивной стратегии у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и рекомендуют проведение денервации почечных артерий в рамках регистров и клинических исследований. На основании существующих рандомизированных клинических исследований, а также опыта проведения РДН в России эксперты РМОАГ представляют консенсус и взгляд на современную ситуацию в области РДН.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, радиочастотные устройства, ренальная денервация, антигипертензивная терапия.**Для цитирования:** Данилов Н.М., Агаева Р.А., Матчин Ю.Г. и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) по применению радиочастотной денервации почечных артерий у пациентов с артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2020; 17 (4): 7–18. DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200398

Russian Medical Society on Arterial Hypertension (RMSAH) Consensus of Experts on the use of radiofrequency denervation of the renal arteries in patients with arterial hypertension

[Expert opinion]

Nikolai M. Danilov^{✉1}, Regina A. Agaeva¹, Yuri G. Matchin¹, Vladimir A. Grigin¹, Galina V. Shchelkova¹, Tatiana M. Ripp^{2,3}, Stanislav E. Pekarskii², Andrei E. Baev², Irina E. Chazova¹¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;²Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia;³Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

✉ndanilov1@gmail.com

For citation: Danilov N.M., Agaeva R.A., Matchin U.G. et al. Russian Medical Society on Arterial Hypertension (RMSAH) Consensus of Experts on the use of radiofrequency denervation of the renal arteries in patients with arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2020; 17 (4): 7–18.

DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200398

Abstract

Hyperactivity of the sympathetic nervous system is one of the basic mechanisms in the development of arterial hypertension (AH). Transcatheter renal artery denervation is aimed to destroy the renal sympathetic afferent and efferent nerves to achieve a sustained reduction in blood pressure. Since 2017, all II generation studies have demonstrated that sympathetic denervation provides clinically significant BP reduction. Russian Medical Society for Arterial Hypertension (RMSAH) experts consider SD as a possible addition to the antihypertensive strategy in patients with uncontrolled AH and recommend denervation of the renal arteries in registers and clinical trials. On the basis of existing randomized clinical trials, as well as the experience of radiofrequency denervation in Russia, the experts of RMSAH present a consensus and view of the current situation in the field of renal denervation.

Key words: arterial hypertension, radiofrequency devices, renal denervation, antihypertensive therapy.**Введение**

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из главных модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность АГ достигает 45% в мире, а в Российской Федерации – 39,7%. Все еще остается высоким уровень неконтролируемой АГ, который составляет около 33% [1]. Из них на долю резистентных и рефрактерных форм АГ приходится 15% [2, 3].

Огромное количество научных трудов и исследований по применению медикаментозных препаратов продемонстрировало, что снижение артериального давления (АД) на каждые 10 мм рт. ст. приводит к снижению сердечно-сосудистых осложнений на 20% и общей смертности – на 13% [4]. Несмотря на существование большого разнообразия эффективных антигипертензивных препаратов (АГП) и возможных их комбинаций, которые могут приводить к клинически значимому снижению АД, проблема лечения неконтролируемой АГ зача-

стью является сложной задачей для клинициста. В такой ситуации применение симпатической денервации почечных артерий (ПА) является дополнительным методом в стратегии снижения АД. Наличие в арсенале врача альтернативного метода лечения АГ является необходимым, поэтому развитие и изучение данного направления крайне важно.

Первые клинические исследования в области изучения радиочастотной (РЧ) денервации ПА SYMPPLICITY HTN-1 [5] и HTN-2 [6] продемонстрировали эффективность в снижении клинического* АД у пациентов с резистентной АГ (РАГ). Однако ощутимый шаг назад произошел в 2014 г. в связи с публикацией результатов первого крупного рандомизированного клинического исследования (РКИ) SYMPPLICITY HTN-3 [7] с «имитацией процедуры», в котором у пациентов, которым выполнена процедура ренальной денервации (РДН), не отмечали значимой разницы в снижении АД в сравнении с группой пациентов, которым проводилась «имитация процедуры». После формальной неудачи данного метода в исследовании SYMPPLICITY HTN-3 с использованием одноэлектродной катетерной системы I поколения РДН практически изобретена заново. В первую очередь, радикально изменен дизайн, новые устройства стали мультиэлектродными, с трехмерным пространственным расположением электродов, гарантирующим полностью круговое воздействие и надлежащий контакт электродов со стенкой артерии. Другим важным усовершенствованием стала анатомическая оптимизация процедуры вмешательства с перераспределением воздействий в сегментарные ветви ПА, где почечные нервы максимально концентрируются вокруг почечных сосудов [8, 9]. Новый этап развития начался с 2015 г. и ознаменовался стартом программы SPYRAL HTN, включившей в себя 2 тщательно разработанных рандомизированных исследования: SPYRAL HTN-OFF MED [8] и SPYRAL HTN-ON MED [9]. Эта программа легла в основу исследований II поколения – РДН 2.0. В настоящее время РДН 2.0 включает 3 РКИ с общим числом пациентов 150: SPYRAL HTN-OFF MED, RADIANCE-HTN SOLO [10], SPYRAL HTN-ON MED. Все исследования, включенные в программу РДН 2.0, продемонстрировали краткосрочную эффективность и безопасность РДН. Однако все еще не до конца известны долгосрочная эффективность и безопасность РДН устройствами нового поколения и возможность применения ее на гетерогенной популяции пациентов с АГ [8–10].

Как уже сказано, в области РДН проведены многочисленные клинические рандомизированные и нерандомизированные исследования, накоплен большой опыт. Тем не менее в клинических рекомендациях Европейского и Американского общества кардиологов практически не затронута тема РДН. До настоящего времени не существовало общего нормативного документа, который мог бы служить полноценным руководством по применению РДН. В связи с этим такие документы стали создаваться на уровне различных стран и регионов в качестве рекомендаций по применению РДН в клинической практике.

В 2018 г. опубликована Position paper по РДН, созданная экспертами Европейского общества кардиологов [11]. Общество кардиологов из Тайваня опубликовало в 2019 г. «Консенсус по лечению АГ методом ренальной денервации» [12]. В 2020 г. эксперты из кардиологических обществ стран Азии, Израиля и Италии также выпустили рекомендации по РДН. В этих документах представлен современный обзор литературы с акцентом на данные о безопасности и эффективности, приведены имеющиеся доказательства и мнения экспертов, клинические профили возможных кандидатов на РДН. Отражены особенности отбора пациентов с учетом не только значений АД, профиля сердечно-сосудистого риска, но и соблюдения режима назначенной терапии, переносимости, а также предпочтения пациентов. В этих документах также определены

требования к процедуре и центрам, в которых может выполняться РДН [13–15]. На основании существующих РКИ, а также опыта проведения РДН в России эксперты Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ) представляют консенсус и взгляд на современную ситуацию в области РДН.

Опыт тораколумбальной симпатэктомии

Несмотря на то что АГ является многофакторным заболеванием, важную роль в патогенезе первичной (эссенциальной) и в некоторых случаях – вторичной АГ отводят симпатической нервной системе. Считается, что вклад симпатической гиперактивности в поддержание устойчивой АГ обусловлен ее влиянием на различные физиологические функции почек [16]. В 1925 г. нейрохирург А. Adson из Mayo Clinic провел двустороннюю хирургическую денервацию почек для лечения злокачественной АГ [17]. Процедура осуществлялась путем декапсуляции или резекции ткани 1 ПА. Подобный метод лечения приводил лишь к умеренному и кратковременному эффекту. В связи с этим в 1930-х годах начали разрабатывать более радикальные формы хирургической симпатэктомии. В 1933 г. нейрохирург М. Peet (Мичиганский университет) представил первые данные по снижению АД путем тораколумбальной симпатэктомии с удалением дорсальных ганглиев на уровне ТIX–ТХII [18]. Значимый вклад в развитие симпатэктомии внес R. Smithwick [19]. В 1953 г. он сообщил о результатах 1266 случаев лечения злокачественной АГ путем тораколумбальной симпатэктомии с периодом наблюдения от 5 до 14 лет. Смертность через 5 лет составляла 19% в группе симпатэктомии и 54% в группе пациентов, получавших только медикаментозное лечение. Среди главных побочных эффектов операции выделялись постуральная гипотензия, импотенция, недержание мочи, синкопальные состояния. Высокий процент смертности и инвалидизации не позволил использовать эту методику в клинической практике.

В 2003 г. инженеры фирмы Ardian Inc. (USA) Dr. H. Levin и M. Gelfand предложили концепция эндоваскулярной денервации. Данный метод представлен как безопасный аналог хирургической симпатэктомии [5]. Процедура РДН направлена на снижение симпатической активности почек путем абляции периаортальных афферентных и эфферентных симпатических нервов с использованием различных видов энергии (РЧ, ультразвуковая – УЗ) или химических нейротоксинов (этанол, ботулинический токсин, гуанетидин и т.д.) [18]. В апреле 2007 г. доктор Н. Krum и его коллеги успешно выполнили первую чрескожную почечную симпатическую денервацию у пациента с РАГ [5].

Эволюция устройств для РДН

Первым устройством для РДН стала система РЧ-абляции Symplicity, состоявшая из генератора радиочастотной энергии и неуправляемого абляционного катетера Symplicity Arch с одним монополярным электродом на дугообразной концевой части. Катетер совместим с 8F-проводниковым катетером. Однако широкое распространение получила обновленная версия данной системы с управляемым абляционным катетером Symplicity Ardian Renal Denervation System [5–7], который имел меньший диаметр, совместимый с проводниковым катетером 6F. С помощью специального рычага на ручке катетера оператор имел возможность отклонять концевую часть с расположенным на нем монополярным электродом, при этом другой кольцевой манипулятор на ручке катетера обеспечивал ступенчатое осевое вращение катетера с шагом в 45° для последовательного выполнения РЧ-воздействий по окружности артерии [5–7]. Результаты первых нерандомизированных и рандомизированных исследований с применением этого устройства (Symplicity HTN-1 и HTN-2) продемонстрировали выра-

*Клиническое АД = офисное АД.

женный гипотензивный эффект после процедуры. Однако Symplicity HTN-3 поставило под сомнение эффективность процедуры [7, 20, 21]. Согласно проведенному анализу данных Symplicity HTN-3 выявлены существенные недостатки моноэлектродных катетеров. Так, дизайн моноэлектродных устройств, унаследованный от родительской технологии внутрисердечной абляции, обуславливал сложность правильного позиционирования РЧ-электродов и достижение хорошего контакта концевой электрода со стенкой артерии, а также широкий разброс зон воздействия, что не позволяло достичь полной денервации. В отличие от эндоваскулярных устройств, универсально использующих дизайн «over the wire» (т.е. безопасного введения по проводнику), абляционный катетер Symplicity Ardian реализован по примеру внутрисердечных катетерных электродов и вводился самостоятельно. Поэтому из соображений безопасности концевая часть данного катетера сделана довольно мягкой, чтобы избежать диссекции интимы при движении катетера в дистальном направлении. В результате плотно прижать концевой электрод к внутренней поверхности артерии довольно проблематично, особенно в области передней и задней стенок. Кроме того, предлагаемая техника пошаговой ротации катетера с интервалами в 45° для последовательного воздействия по окружности артерии в реальности часто оказывалась неосуществима. Из-за значительного перегиба проводникового и абляционного катетеров в устье ПА вследствие типично острого угла отхождения артерии от аорты ротация концевой части катетера становилась малоуправляемой – при осевом вращении кольцевого манипулятора на ручке катетера (или непосредственно самой ручки) положение концевой части менялось рывками на 360°, что не позволяло выполнять круговое воздействие. При этом каждая РЧ-апликация моноэлектродным катетером наносилась отдельно, что значительно удлиняло процедуру проведения и сопровождалось выраженным болевым синдромом. Таким образом, стало очевидно, что требовалось усовершенствование устройства для РДН [20, 21]. Так, на смену моноэлектродным катетерам пришли мультиэлектродные РЧ-системы, такие как: Symplicity Spyrul, OneShot system, EnligHTN system, Vessix Renal Denervation System. Преимуществом всех мультиэлектродных устройств является то, что при развертывании они обеспечивают фиксированную установку нескольких электродов равномерно по окружности артерии с хорошей силой прижатия к стенке артерии. Это позволяет гарантированно выполнять полностью круговое воздействие, повысить эффективность РЧ-нагрева ткани, увеличить количество апликаций, сократить время процедуры. Одним из первых таких устройств стал Vessix Renal Denervation System [22]. Vessix представляет из себя баллонный катетер, на поверхности которого находится от 4 до 6 электродов. Преимущество данной системы – наличие биполярных электродов на поверхности баллона. Биполярные электроды обеспечивают (одназначенное) узконаправленное распространение РЧ-энергии между контактами электрода, что позволяет использовать малую мощность (1 Вт) и, как следствие, уменьшить повреждение окружающей ткани. Баллонное строение катетера позволяет проводить абляции одновременно по всей окружности сосуда. Малая мощность воздействия является следствием высокой эффективности резистивного нагрева ткани между близко расположенными контактами биполярных электродов, при котором пороговая температура контакта электрода с тканью, например 70°C, достигается быстрее и при меньшей мощности тока. При достижении этой температуры срабатывает защитный алгоритм управления подачей РЧ в генераторе – режим контроля температуры, и мощность подаваемой энергии автоматически снижается. Однако высокая эффективность РЧ-нагрева ткани, к сожалению, еще не означает высокой эффективности повреждения почечных нервов. Ток малой мощности в направлении, параллельном стенке артерии, нагревает, пусть и эффективно, только поверхностный слой ткани – саму стенку. В то время как,

согласно исследованию K. Sakakura (2014 г.), около 60% почечных нервов находится на глубине 2 мм и более от просвета артерии. Кроме того, баллонная конструкция означает, что во время развертывания устройства и выполнения воздействия кровотоки по артерии прекращаются, что требует ограничения времени воздействия. В совокупности малая мощность воздействия, направление тока параллельно ходу артерии, а не вглубь ткани и ограниченная длительность воздействия (30 с) приводят к тому, что воздействие является поверхностным и денервируются только волокна, близко расположенные к просвету артерии, в то время как большая часть почечных нервов может оставаться интактной.

В настоящее время наибольшее клиническое подтверждение безопасности и эффективности имеет катетер Symplicity Spyrul [8, 9]. Данный тип катетера принципиально отличается от других РЧ-устройств. Symplicity Spyrul – это спиралевидный катетер, на поверхности которого расположены 4 электрода. Устройство снабжено функцией контролируемой подачи энергии по нескольким параметрам, включающим абсолютные значения, относительную динамику импеданса и температуры электрода во время подачи энергии, а также автоматического прекращения воздействия при отклонении этих параметров от заданных интервалов. Например, отсутствие нарастания температуры в начале воздействия расценивается как отсутствие эффективного контакта с тканью, быстрое нарастание температуры – как опасно малый диаметр сосуда, большой исходный импеданс – как положение электрода внутри проводникового катетера, а резкое увеличение импеданса – как потеря контакта со стенкой и т.д. Мониторинг параметров осуществляется с помощью датчиков. В отличие от других катетеров Spyrul имеет длину 117 см, что дает возможность использовать радиальный доступ для РДН. Это особенно важно у пациентов с высоким АД из-за увеличения риска развития периферических осложнений. Главным преимуществом данного типа устройства, принципиально отличающего его от моноэлектродных и других мультиэлектродных систем, является универсальный размер катетера, который позволяет проводить апликации в сосудах диаметром от 3 мм. Подобное техническое преимущество привело к внедрению новой техники проведения РДН, когда абляции производятся не только в основном стволе ПА, но и в ее дистальных ветвях.

Эволюция устройств для РДН стала причиной внедрения в клиническую практику систем с УЗ-подачей энергии. Система Paradise [10] является первой УЗ-системой для денервации ПА. Применение системы Paradise продемонстрировало хороший гипотензивный эффект у пациентов с неконтролируемой АГ в исследованиях RADIANCE-HTN и RADIANCE-HTN SOLO [10].

Попытки внедрения альтернативных подходов проведения десимпатизации ПА привели к созданию химической денервации путем инъекций алкоголя или других нейротоксических агентов в адвентицию ПА. Для химической денервации используют алкоголь, ботулинический токсин, гуанетидин.

Результаты клинических исследований РДН

SYMPPLICITY HTN-1 [5] – первое клиническое исследование РДН, проводившееся в Европе и Австралии. Это открытое нерандомизированное исследование, включавшее 50 пациентов со средним клиническим АД – 177/101 мм рт. ст. и на фоне приема в среднем 4,7 АГП, из которых у 45 выполнена процедура РДН. В исследовании показано, что процедура РДН с применением моноэлектродного катетера приводила к значимому и стабильному снижению клинического АД на 27/17 мм рт. ст. через 12 мес наблюдения. В расширенное исследование SYMPPLICITY HTN-1 вошли 153 пациента, по 88 пациентам имелись данные через 36 мес наблюдения, согласно которым зафиксировали значимое снижение клинического АД на 32/14 мм рт. ст. При этом РДН зарекомендовала себя как безопасный метод: выявлен только 1 случай стеноза ПА, потребовавший проведения стентирования [5, 23].

Данные SYMPLICITY HTN-3 и исследований II поколения РДН 2.0
Data from SYMPLICITY HTN-3 and II generation studies of radio frequency denervation (RFD) 2.0

	SYMPLICITY HTN-3	SPYRAL HTN-OFF MED	SPYRAL HTN-ON MED	RADIANCE-HTN SOLO
Число пациентов	530	80	80	146
Устройство	Ardian Symplicity (Medtronic)	Spyral (Medtronic)	Spyral (Medtronic)	Paradise (ReCor Medical)
Критерии включения	Клиническое САД ≥ 160 мм рт. ст. По данным СМАД: САД ≥ 135 мм рт. ст. Прием более 3 АГП в максимально переносимых дозировках, включая диуретик	Клиническое САД 150–170 мм рт. ст. и ДАД ≥ 90 мм рт. ст. По данным СМАД: САД 140–169 мм рт. ст. Отмена АГП	Клиническое САД 150–179 мм рт. ст. и ДАД ≥ 90 мм рт. ст. По данным СМАД: САД 140–169 мм рт. ст. На фоне приема 1–3 АГП, включая диуретик	По данным СМАД: САД 135–169 мм рт. ст. и ДАД 85–104 мм рт. ст. Отмена АГП
РДН-группа/группа «имитация процедуры», n	364/171	38/42	38/42	74/72
Период наблюдения, мес	6	3	6	2
Динамика клинического САД, мм рт. ст.	-14,1	-10,0	-9,4	-10,8
Динамика клинического ДАД, мм рт. ст.	-6,6	-5,3	-5,2	-5,5
Динамика САД по данным СМАД, мм рт. ст.	-6,75	-5,5	-9,0	-7,0
Динамика ДАД по данным СМАД, мм рт. ст.	-4,1	-4,8	-6,0	-4,4

Исследование SYMPLICITY HTN-2 [6] – первое открытое рандомизированное исследование, включавшее пациентов с РАГ на фоне приема 3 и более АГП. 106 (56%) из 190 пациентов, подходящих для исследования, случайно разделены на группу «РДН» (n=52) и контрольную группу (n=54). Через 6 мес клиническое систолическое АД (САД)/диастолическое АД (ДАД) снизилось на 33/11 мм рт. ст. в группе РДН, в то время как в группе контроля значимого снижения АД не зарегистрировали. Через 36 мес после вмешательства снижение клинического АД в группе пациентов, которым проводилась процедура, сохранялось и составляло 33/14 мм рт. ст. Среди осложнений процедуры зафиксированы 1 гематома и 1 случай диссекции ПА. В отдаленном периоде наблюдения зарегистрированы 2 случая острой почечной недостаточности, которые впоследствии полностью купированы, а также 15 случаев повышения АД, потребовавшие госпитализации [24].

После успеха SYMPLICITY HTN-1 и HTN-2 научное сообщество ожидало увидеть еще более однозначное подтверждение эффективности РДН [5, 6]. SYMPLICITY HTN-3 стало первым крупным рандомизированным «имитация-контролируемым» исследованием. В SYMPLICITY HTN-3 включены 530 пациентов с РАГ, рандомизированных в группы в соотношении 2:1 для выполнения РДН или «имитации процедуры». Через 6 мес в группе РДН отмечали снижение клинического САД на 14,1 мм рт. ст. При анализе группы пациентов, которым проводилась «имитация процедуры», также зарегистрировали достоверное снижение клинического САД на 11,7 мм рт. ст. При этом достоверной разницы между группами не наблюдали ($p=0,26$). Таким образом, в отличие от предшествовавших исследований SYMPLICITY HTN-3 не смогло продемонстрировать ожидаемую эффективность процедуры [7].

Из-за неудовлетворительных результатов исследования SYMPLICITY HTN-3 эффективность РДН оказалась под вопросом. Однако при дальнейшем анализе выявлены некоторые факторы, которые могли повлиять на эффективность процедуры:

1) некорректный отбор пациентов (менее выраженный гипотензивный эффект у пациентов с изолированной систолической гипертензией, возможно, в силу повышенной жестко-

сти сосудов, нежели симпатической гиперактивности как первичного механизма гипертензии);

2) критерии включения основывались только на измерениях клинического АД;

3) особенности приема и коррекции дозировок препаратов (режим применения АГП изменен во время наблюдения у 40% пациентов);

4) особенности проведения процедуры (только 5% пациентов выполнена двусторонняя полная абляция);

5) недостаточный опыт интервенционных специалистов, выполнявших процедуру;

6) значимое число «нереспондеров», из которых 26% пришлось на афроамериканцев [20, 21].

Новое поколение исследований – РДН 2.0 тщательно спланировано с учетом ошибок, допущенных в SYMPLICITY HTN-3. В исследованиях устройств II поколения внесены следующие изменения: внедрены принципиально новые устройства, оптимизирована техника проведения процедуры. В 2015 г. стартовали исследования РДН 2.0, куда вошли SPYRAL HTN-OFF MED, SPYRAL HTN-ON MED и RADIANCE-SOLO [8–10].

SPYRAL HTN-OFF MED [8] – проспективное многоцентровое слепое рандомизированное исследование. В SPYRAL HTN-OFF MED включены 80 пациентов, не применявших ранее АГП, или пациентов, которым препараты можно отменить. Критериями включения являлись САД от 150 до 180 мм рт. ст. по данным клинического измерения и от 140 до 170 мм рт. ст. по данным суточного мониторинга АД (СМАД) через 3–4 нед после отмены АГП. Через 3 мес в группе РДН отмечали достоверное снижение САД и ДАД по данным измерения клинического АД и СМАД на 10,0/5,3 и 5,5/4,8 мм рт. ст. соответственно. В группе, где проводилась «имитация процедуры», достоверных изменений АД не зарегистрировали. Осложнений, связанных с РДН, не выявили.

В таблице приведены сводные данные исследований I и II поколения.

SPYRAL HTN-ON MED [9] – проспективное многоцентровое слепое рандомизированное исследование, проводимое параллельно SPYRAL HTN-OFF MED, результаты которого должны были доказать возможность применения РДН в клиниче-

ской практике. Критерии включения аналогичные SPYRAL HTN-OFF MED, но на фоне приема 1–3 АГП. Через 6 мес после РДН продемонстрировали достоверное снижение клинического и суточного САД и ДАД на 9,4 и 5,2 мм рт. ст., по сравнению с группой «имитация процедуры» – 2,6 и 1,7 мм рт. ст. Осложнения после РДН также не выявлены.

RADIANCE-HTN SOLO [10] – проспективное многоцентровое слепое рандомизированное «имитация-контролируемое» исследование, проводившееся в США и Европе с применением УЗ-системы ReCor Medical Paradise System, предназначенной для денервации ПА. Критерии включения несколько отличались от исследований SPYRAL HTN: по данным СМАД дневное АД должно составлять от 135/85 до 170/105 мм рт. ст. через 4 нед после отмены АГП. Через 2 мес после вмешательства по данным СМАД отмечали снижение дневного САД в группе РДН на 8,5 мм рт. ст., а в группе «имитация процедуры» – только на 2,2 мм рт. ст.

Все 3 исследования демонстрируют, что РЧ- или УЗ-РДН приводит к одинаковому и клинически значимому снижению САД у пациентов с умеренной или неконтролируемой АГ (в среднем на 10 мм рт. ст. по данным клинического измерения и 6–9 мм рт. ст. по данным СМАД) в сравнении с пациентами, которым проводилась «имитация процедуры». Однако необходимы дальнейшие более крупные исследования для окончательной оценки эффективности снижения уровня АД и отдаленной безопасности метода.

Регистры

В настоящее время проводится несколько регистров по РДН. Глобальный регистр SYMPPLICITY Global SYMPPLICITY Registry (GSR) – крупнейший проспективный открытый многоцентровой регистр пациентов, которым выполнена РДН с применением различных катетеров Symplicity. Данный регистр инициирован с целью оценки интраоперационной и долгосрочной послеоперационной безопасности, а также эффективности РДН в реальной клинической практике. Согласно полученным результатам процедура РДН способствовала достоверному и клинически значимому снижению АД (клинического САД на 17 мм рт. ст.), сохранявшемуся в течение 3 лет после процедуры. У большинства пациентов удалось достигнуть значений АД ниже 140 мм рт. ст. За 3 года число пациентов, у которых клиническое САД в течение 3 лет снизилось ниже уровня 140 мм рт. ст., увеличилось с 13 до 39% от исходного показателя, что говорит о лучшем контроле уровня АД. Снижение АД отмечали у пациентов, которым назначены в среднем 4 или более АГП. Важно, что достигнуты устойчивые результаты при проведении РДН у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с различной сопутствующей патологией, в том числе сахарным диабетом, хроническими заболеваниями почек, изолированной систолической АГ или РАГ. По истечении 3 лет после выполнения процедуры РДН сохранялся благоприятный профиль безопасности с частотой стеноза ПА 0,3%, что укладывалось в пределы ожидаемого диапазона для тех пациентов с АГ, которым РДН не выполнена. Набор пациентов продолжается, и в настоящее время включены около 3 тыс. человек из 134 центров стран Западной и Восточной Европы, Латинской Америки, Южной Африки, стран Среднего Востока, Азии, Канады, Австралии и Новой Зеландии, России [25, 26].

Помимо GSR, существует ряд национальных регистров в разных странах. Регистр Austrian Transcatheter Renal Denervation (TREND) [27] включал 407 пациентов из 14 австрийских центров в период с апреля 2011 по сентябрь 2014 г. Результаты регистра TREND продемонстрировали, что применение РДН значительно снизило АД по данным СМАД на 11/6, 8/4, 8/5 и 10/6 мм рт. ст. через 2–6 нед, 3, 6 и 12 мес соответственно. Подобные результаты продемонстрированы в южнокорейском и шведском регистре [28, 29].

Несмотря на полученные данные, до сих пор неизвестно, какая категория пациентов может получить наибольший эф-

фект от РДН. В регистре TREND показали, что исходный уровень АД по данным СМАД является главным предиктором выраженности гипотензивного эффекта после РДН. Общие данные по SYMPPLICITY HTN-3 и GSR показали, что снижение АД после РДН среди пациентов с изолированной систолической гипертензией (САД > 140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст.) менее выражено по сравнению с пациентами с систоло-диастолической гипертензией. Однако пациенты в обеих группах не отбирались по демографическому признаку. Так, пациенты с систоло-диастолической гипертензией были моложе, имели меньше сопутствующих заболеваний, а также более высокие исходные показатели САД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) по сравнению с пациентами с изолированной систолической гипертензией, что могло повлиять на результаты.

Опыт проведения РДН в РФ

В 2011 г. в РФ проведена первая процедура РДН с применением моноэлектродной системы Symplicity Ardian Renal Denervation System [30]. В 2011 г. Россия вступила в GSR. В настоящее время включен 181 пациент.

Результаты годичного наблюдения за 27 пациентами после РДН катетером Symplicity Flex (Ardian) продемонстрировали стойкий антигипертензивный эффект [31]. Всего в РФ провели около 100 процедур РДН с использованием этой системы. Symplicity (Ardian) Renal Denervation System применялась в рамках научно-исследовательских и диссертационных работ, где помимо оценки безопасности и эффективности устройства проводили поиск предикторов положительного ответа на РДН. Так, на основании анализа 21 пациента выявили, что маркерами эффективности денервации могут являться исходные цифры среднесуточного САД (более 151 мм рт. ст. по данным СМАД), временные параметры variability сердечного ритма (BCP): SDNN (общего показателя BCP, отражающего все долговременные компоненты и циркадные ритмы, ответственные за вариабельность в течение периода записи) и SDANN (показателя вариабельности в среднем за 5 мин), а также наличие ортостатической гипотензии [32]. В одной из диссертационных работ по изучению РДН выявили, что значение спектральных плотностей LH/HF (соотношение низко- и высокочастотных волн) по данным спектрального анализа BCP рекомендуется учитывать для прогнозирования эффективности РДН. При величине данного показателя ≥ 2 проведение РДН может быть нецелесообразным [33]. В 2016 г. опубликованы результаты одноцентрового исследования, где анализ 23 пациентов продемонстрировал, что оценка исходных значений САД и β -адренореактивности позволяет определить целесообразность выполнения РДН с целью снижения АД [34].

Для поиска предикторов непосредственной эффективности процедуры проводили исследование E. Pokushalov и соавт., где 13 пациентам с пароксизмальной или персистирующей формой фибрилляции предсердий и неконтролируемой АГ проводили изоляцию устьев легочных вен и РДН. Для максимальной эффективности десимпатизации перед и после каждой абляции на эту область наносились высокочастотные стимуляции (ВС). Считали, что РДН успешно достигнута, когда после нанесения ВС происходило одновременное снижение АД. При анализе полученных данных выявили выраженное снижение профиля САД и ДАД [35]. Однако эти данные требуют дальнейшего подтверждения в более крупных исследованиях.

В России активно изучается кардиопротективное действие РДН. Анализ данных 84 пациентов показал регресс гипертрофии левого желудочка после РДН через 1 год после вмешательства, а субэндокардиальное повреждение, выявленное у 100% больных по данным магнитно-резонансной (МР) томографии сердца, регрессировало уже через 6 мес после процедуры [36, 37]. Уже в 2015 г. опубликованы данные, подтверждающие снижение массы миокарда у 36,7% и положительные изменения диастолической дисфункции у 31% пациентов

после РДН. Широко освещены вопросы нефропротективного влияния РДН [37]. В России изучается действие РДН у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. В ряде работ показали влияние процедуры на углеводный обмен в течение 1 года, а также противовоспалительный и нефропротективный эффекты у данной группы пациентов [38].

Новым этапом развития РДН в России стало внедрение в клиническую практику мультиэлектродных катетеров. В декабре 2016 г. в России проведена первая процедура РДН с применением мультиэлектродного катетера Vessix [39]. После публикации положительных результатов РДН 2.0 в РФ также начали активно внедрять мультиэлектродные устройства Symplicity Spyrat в рамках научно-исследовательских работ. В настоящее время в России провели около 200 процедур РДН различными устройствами II поколения. В июне 2020 г. опубликованы данные 32 пациентов, которым проведена процедура РДН с применением Symplicity Spyrat [40]. Результаты продемонстрировали выраженный гипотензивный эффект через 6 мес наблюдения как по данным клинического контроля, так и по данным СМАД. Осложнений, связанных с процедурой, не зарегистрировали. Полученные данные сопоставимы с описанными исследованиями устройств II поколения.

В РФ разработана эффективная анатомическая оптимизация метода РДН путем смещения воздействий в сегментарные ветви ПА, где почечные нервы наиболее доступны для эндоваскулярного воздействия – дистальная РДН, которая используется сегодня во всем мире. Обоснование и первый опыт применения данного подхода представлены в 2015 г. в диссертационной работе С.Е. Пекарского. Согласно данным по анатомии почечного сплетения, полученным при изучении анатомического строения, почечные нервы берут начало из нескольких отдельных источников в верхней части брюшной полости (ганглии чревного и верхнебрюжечного сплетения, большой и малый чревные нервы), откуда они направляются прямо к почке, образуя треугольное сплетение с широким проксимальным основанием у аорты и дистальной вершиной в воротах почки. Такое образом, почечные нервы малодоступны для эндоваскулярного воздействия из проксимальной и средней 1/3 ствола ПА, где они проходят на значительном расстоянии от артерии, но практически полностью попадают в пределы его досягаемости в зоне бифуркации и сегментарных ветвей, где эти нервы максимально концентрируются вокруг почечных сосудов. Соответственно, эффективность РДН может быть существенно повышена при переносе воздействий из ствола в сегментарные ветви. Данная гипотеза протестирована в двойном слепом рандомизированном исследовании (NCT02667912), первичные результаты которого опубликованы в 2017 г. Целью исследования являлась оценка эффективности РДН путем дистальной абляции. В исследование включен 51 пациент, больные рандомизированы в соотношении 1:1 в зависимости от техники проведения абляции. Одной группе проводилась РДН основного ствола, т.е. стандартная техника, а в другой – денервация дистальных ветвей основных ПА. В общей сложности дистальная РДН выполнена у 25 пациентов, у остальных 26 вмешательство провели в стволе ПА. Исходно группы существенно не отличались между собой. Технический успех вмешательства (минимум 4 успешных воздействия в артерии) составил 100% в обеих группах. В среднем количество воздействий в группах приблизительно одинаковое (группа дистальной терапии: $13,6 \pm 1,8$; обычная группа вмешательства: $12,7 \pm 1,4$). Интраоперационная ангиография не выявила повреждений ПА в результате РЧ-воздействия, включая сегментарные ветви в группе дистального лечения. Серьезных осложнений также нет. Одно малое осложнение – постпункционная псевдоаневризма бедренной артерии – произошло у пациента из группы дистальной терапии. Через 6 мес обследовали 45 пациентов: 24 после дистальной РДН и 21 – после традиционного типа вмешательства. Снижение 24-часового САД по отношению к исходному в группе РДН составило $-21,1$ мм рт. ст. (95% доверительный интервал –

ДИ $-13,5--28,7$), $p < 0,001$ против $-10,3$ мм рт. ст. в группе контроля (95% ДИ $-3,0--17,6$) мм рт. ст., $p = 0,005$, разница между группами: $10,8$ (95% ДИ $0,3--21,4$) мм рт. ст., $p = 0,045$. Значимых изменений функции почек не выявили ни в одной из групп. Среднее количество принимаемых препаратов в группах достоверно не различалось и существенно не менялось на протяжении наблюдения. Результаты данного исследования доказали возможность значительного повышения эффективности РДН с помощью анатомической оптимизации вмешательства без увеличения риска осложнений [41]. Сегодня доступны результаты трехлетнего наблюдения: в рамках данного исследования обследовали 39 пациентов (21 – после дистальной РДН и 18 – после РДН в стволе ПА). В группе дистального вмешательства 24-часовое АД оставалось значительно ниже дооперационных значений, в среднем на $-16,9$ (95% ДИ $-27,3--6,5$)/ $-8,5$ (95% ДИ $-14,2--2,9$) мм рт. ст., $p = 0,002/0,004$ (систолическое/диастолическое соответственно). В группе РДН в стволе ПА снижение 24-часового АД меньше почти в 2 раза и статистически незначимо: $-8,7$ (95% ДИ $-19,6--2,2$)/ $-5,8$ (95% ДИ $-11,8--0,1$). Достоверного снижения почечной функции не зафиксировали. Таким образом, дистальная денервация обеспечивает мощный антигипертензивный эффект, сохраняющийся в течение не менее 3 лет. Также протестирована применимость предложенной анатомической оптимизации вмешательства для баллонного устройства Vessix Reduce в исследовании с аналогичным дизайном и в аналогичной популяции пациентов [42]. В двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование с параллельными группами включены 23 пациента с РАГ, из них 11 – в группу дистальной денервации и 12 пациентов – в группу РДН в стволе ПА. При использовании баллонного устройства в сегментарных ветвях потенциальную проблему представлял разный диаметр ветвей, формально требовавший использования нескольких баллонов разного размера за одну процедуру. Решение проблемы нашли в виде использования в сосудах разного диаметра одного баллона наибольшего размера – 6 мм, но не полностью раскрытого, при этом контакт электродов со стенкой артерии парадоксально лучше при неполном раскрытии баллона, возможно, вследствие того, что не полностью раскрытый баллон под небольшим давлением является более комплаентным и более полно прилегает к стенкам ветвей, для которых характерна выраженная изогнутость, тогда как полностью раскрытый баллон под максимальным давлением обеспечивает эффективное прижатие всех электродов только в прямых участках длиной 2 см. Через 1 год после вмешательства обследовали 18 пациентов, 9 – в группе дистальной РДН и 9 – в группе денервации в стволе ПА. В группе дистальной РДН выявили выраженное снижение АД по данным СМАД: $-14,6$ (95% ДИ $-27,1--2,2$)/ $-6,5$ (95% ДИ $-14,6--1,5$) мм рт. ст., систолическое/диастолическое соответственно, в то время как в группе стандартной РДН изменение данного показателя близко к нулевому $-1,6$ (95% ДИ $-14,0--10,8$)/ $1,0$ (95% ДИ $-6,2--8,2$). Из-за малой численности групп статистическая значимость различий не достигнута, однако эффект анатомической оптимизации очевиден. Успешный опыт использования устройств Symplicity Spyrat и Vessix Reduce в сегментарных ветвях ПА свидетельствует о применимости предлагаемой анатомической оптимизации метода для современных систем РДН, использующих РЧ-воздействие.

Показания к проведению процедуры РДН

Несмотря на то что при анализе данных, полученных в SYMPLICITY HTN-3, найдены серьезные ошибки, которые повлияли на результаты, интерес и доверие медицинского сообщества к РДН уменьшились. Так, в клинических рекомендациях ESC/ESH 2018 можно отметить снижение класса и уровня доказательности до IIIb [3]. На основании ESC/ESH (2018 г.) рекомендовано:

1. Проведение РДН только в рамках регистров или клинических исследований, пока не будут получены данные о ее эффективности и безопасности в более крупных РКИ.

2. Проведение РДН только после исключения вторичного генеза АГ и отсутствия противопоказаний со стороны почек и ПА.

Следует подчеркнуть, что на момент выхода данных рекомендаций методика проведения РДН уже практически полностью изменена. Во-первых, все последующие РКИ имели дизайн исследований, который кардинально отличался от предыдущих (критерии включения, контроль приема АГП и т.д.). Во-вторых, разработаны и внедрены новые устройства и катетеры для РДН. В-третьих, радикально изменена техника проведения абляций. Исследования II поколения РДН 2.0 с общим числом пациентов 150 человек, которым выполнена РДН с применением дистальной РЧ- или УЗ-абляции, продемонстрировали клинически достоверное и стойкое снижение АД (САД по данным клинического измерения – на 10 мм рт. ст. и по данным СМАД – на 6–9 мм рт. ст.) через 2–6 мес после процедуры, без зарегистрированных случаев осложнений [8–10]. Несмотря на воодушевляющие результаты РДН 2.0, все еще остаются нерешенными следующие вопросы:

- 1) эффективность и безопасность процедуры в отдаленном периоде (опубликованы данные наблюдения в течение 3 лет);
- 2) отсутствие методов оценки степени десимпатизации нервных волокон;
- 3) отсутствие предикторов успешного ответа;
- 4) влияние процедуры на снижение риска осложнений АГ со стороны органов-мишеней.

Оценка АД

До начала программы SPYRAL HTN исследования по изучению РДН включали пациентов с РАГ, которая определялась как клиническое САД > 140 мм рт. ст. или ДАД > 90 мм рт. ст. на фоне приема 3 и более АГП, в том числе – диуретика. В SYMPLICITY HTN-3 включены пациенты с тяжелой РАГ, у которых клиническое САД в среднем составляло 180 мм рт. ст., при этом показатели ДАД не учитывались вовсе. В результате 1/3 пациентов имели изолированную систолическую гипертензию. Подобные критерии привели к тому, что включены пациенты, у которых имела место повышенная жесткость сосудов. Вероятнее всего, в этой популяции пациентов симпатическая активность вносила меньший вклад в поддержание повышенного АД, нежели ремоделирование сосудистой стенки. Данные GSR подтверждают, что пациенты с изолированной систолической АГ менее чувствительны к РДН, чем пациенты с систоло-диастолической АГ [20, 21].

Анализ данных SYMPLICITY HTN-3 показал, что исходный уровень АД ассоциирован с более выраженным гипотензивным эффектом РДН. Это привело к тому, что в исследованиях II поколения критерии включения расширены. Так, в SPYRAL HTN-ON MED критериями включения являлись следующие параметры: САД 150 и 180 мм рт. ст. и ДАД 90 мм рт. ст. по данным клинического измерения на фоне приема 1–3 АГП. Это свидетельствует о том, что РДН не следует рассматривать исключительно как метод лечения с РАГ. Важно отметить, что в отличие от SYMPLICITY HTN-3 при включении пациентов в РДН 2.0 учитывали уровень ДАД для исключения пациентов с изолированной систолической АГ. В исследовании RADIANCE-HTN SOLO во избежание влияния самой процедуры проведения СМАД на качество сна пациентов и негативного влияния на величину ночного АД использованы параметры дневного АД. Так, критериями включения являлись среднедневное САД > 135 мм рт. ст. и ДАД > 85 мм рт. ст. по данным СМАД на фоне приема 2 препаратов. В исследованиях устройств II поколения всем пациентам оценка АД проводилась не только по данным клинического измерения, но и по данным СМАД как до, так и после процедуры.

Из приведенных данных из исследований РДН 2.0 следует, что наличие комбинированной систоло-диастолической гипертензии является наиболее достоверным критерием ответа. Основываясь на полученных результатах, рекомендуется проведение РДН у пациентов, подходящих по следующим критериям: клиническое АД > 150/90 мм рт. ст. и среднедневное

САД > 135 мм рт. ст. и ДАД > 85 мм рт. ст. или среднесуточное САД > 140 мм рт. ст. и ДАД > 80 мм рт. ст. по данным СМАД на фоне приема 1–3 АГП, но при отсутствии противопоказаний со стороны ПА и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) > 45 мл/мин/1,73 м² [8–11].

Оценка ЧСС

Анализ SPYRAL HTN-OFF MED продемонстрировал более выраженный гипотензивный эффект РДН у пациентов со среднесуточной ЧСС более 73,5 уд/мин (по данным суточного мониторинга по Холтеру). Так, в группе пациентов, у которых ЧСС превышала медиану (>73,5 уд/мин) отмечали снижение САД и ДАД на 10,7 и 7,5 мм рт. ст. соответственно, в то время как у пациентов с ЧСС ниже медианы не отмечали достоверного снижения АД. Эти данные подтверждают, что исходный уровень ЧСС может быть использован для непрямой оценки степени симпатического влияния на течение АГ. Таким образом, чем выше исходный уровень ЧСС (более 73 уд/мин), тем больше снижение АД после РДН. Рекомендовано использование показателя среднего ЧСС при отборе пациентов для проведения процедуры РДН [43].

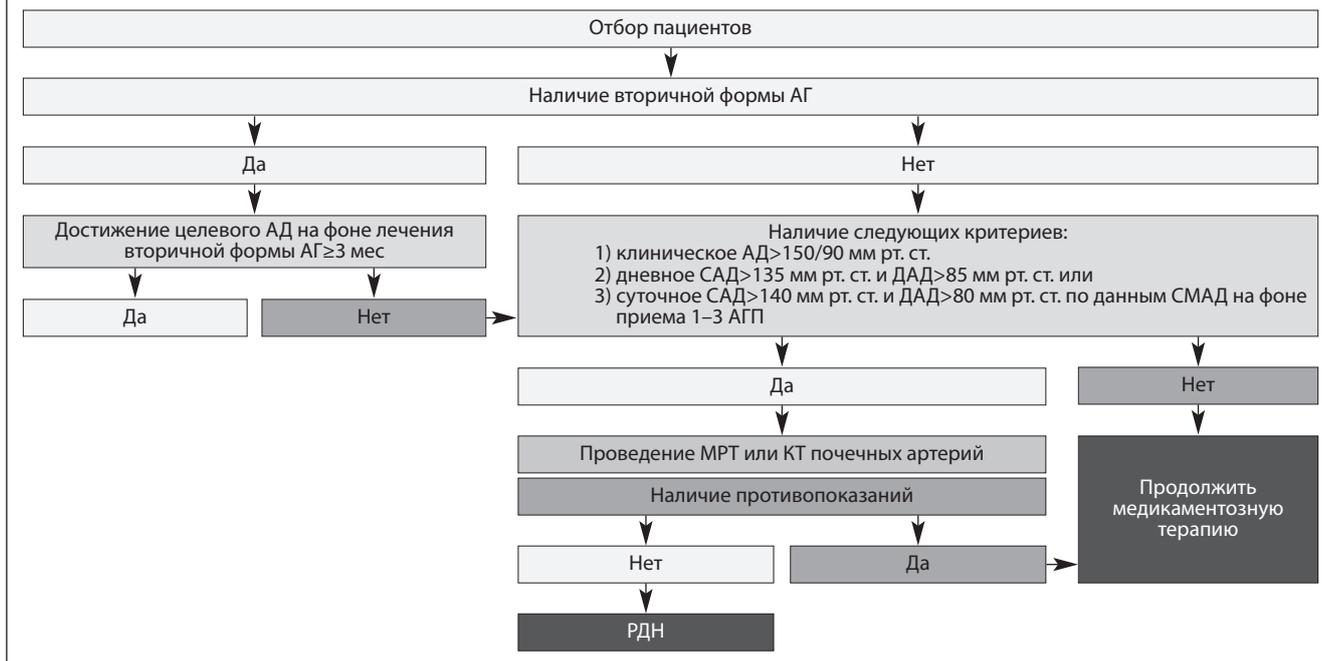
РДН у пациентов с вторичными формами АГ

Общая распространенность вторичной АГ составляет 5–10% среди всех пациентов с АГ, а среди РАГ значительно выше и достигает 20–35%. В ретроспективном исследовании Savard и соавт. обследованы 200 пациентов с РАГ для отбора кандидатов на РДН, у 113 (56,5%) из них диагностировали вторичную форму АГ.

При назначении РДН в качестве основного варианта лечения тщательная оценка наличия вторичной АГ крайне важна. При выявлении вторичной АГ, в первую очередь, лечение должно быть направлено на устранение причины (первичный альдостеронизм, препарат- или алкогольиндуцированная АГ, стеноз ПА, синдром обструктивного апноэ сна – СОАС, другие варианты эндокринной АГ), вызвавшей появление заболевания. Стоит помнить, что наличие вторичной причины АГ не исключает сосуществование и эссенциальной АГ. В настоящее время существуют данные, что наличие вторичной причины АГ не должно рассматриваться как абсолютное противопоказание к РДН. В литературе описано небольшое количество данных об эффективности РДН в данных подгруппах пациентов. Учитывая клиническое влияние неконтролируемой АГ на прогноз заболевания, РДН может рассматриваться как метод лечения у пациентов с вторичной формой АГ при недостижении целевого уровня АД по данным СМАД через 3 мес и более после лечения основной причины, вызвавшей формирование АГ [44–48].

СОАС является одной из самых распространенных причин формирования вторичной АГ. Так, в клинической практике почти каждый 3-й пациент с неконтролируемой АГ имеет среднюю или тяжелую степень СОАС. У пациентов с СОАС при анализе данных SYMPLICITY HTN-3 через 6 мес после РДН выявили снижение клинического САД на 17,0 мм рт. ст., а в группе «имитация процедуры» – только на 6,3 мм рт. ст. ($p=0,01$). При этом у пациентов без СОАС после РДН также отмечали снижение клинического САД на 14,7 мм рт. ст., а в группе «имитация процедуры» – на 13,4 мм рт. ст. Эти данные подтверждаются результатами GSR, где у 205 пациентов с СОАС отмечали статистически значимое снижение клинического и суточного САД и ДАД (-14 и -4,9 мм рт. ст. соответственно) [49]. При этом снижение АД не ассоциировано с длительностью применения СИПАП-терапии (от англ. Constant Positive Airway Pressure, CPAP). Одно из исследований, включавшее 60 пациентов с РАГ и тяжелой степенью СОАС (индекс апноэ/типопноэ > 15), продемонстрировало, что в группе РДН снижение клинического и суточного АД устойчивое и сопровождается значительным улучшением эхокардиографической картины и снижением тяжести

Алгоритм ведения пациентов перед РДН.
Algorithm for managing patients before RFD.



СОАС. Таким образом, рекомендуется проведение РДН в качестве дополнительного метода лечения АГ у пациентов с СОАС, у которых не достигнут целевой уровень АД на фоне лечения основной причины АГ в течение 3 мес и более [50, 51].

Алгоритм обследования перед проведением РДН

В случае принятия решения о выполнении РДН на дооперационном этапе необходима оценка ключевых факторов:

- 1) состояние ПА, оцениваемое при компьютерно-томографической (КТ)- или МР-ангиографии почечных сосудов;
- 2) оценка функции почек;
- 3) наличие неконтролируемой АГ по данным СМАД;
- 4) выявление вторичных причин АГ.

Оценка состояния ПА

Перед проведением РДН всем пациентам рекомендовано выполнение предоперационной КТ- или МР-ангиографии для выявления патологии ПА. Выявление фибромышечной дисплазии является абсолютным противопоказанием к проведению РДН. Наличие стеноза ПА (за счет атеросклеротической бляшки – АСБ) является относительным противопоказанием к проведению РДН. При этом абляция стенозированного участка ПА запрещена, а возможность проведения РДН в непораженной части ПА зависит от тщательной оценки гемодинамической значимости АСБ, ее локализации и распространенности. В случае необходимости выполнения РДН у пациента со стентом в ПА рекомендуется выполнение абляции более чем в 2 мм от стентированного участка [51–53].

Визуализация ПА также необходима для оценки диаметра ПА и наличия добавочных ветвей для понимания объема планируемого вмешательства. Диаметр ПА должен быть не менее 3 мм для использования устройств II поколения.

Оценка функции почек

В большинстве исследований пациенты с СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² не включены [8]. Однако выявлена связь между симпатической гиперактивностью и степенью тяжести хронической болезни почек (ХБП). Данный факт свидетельствует о том, что РДН может быть эффективна у пациентов с ХБП умеренной тяжести [54].

Методика проведения РДН

Четырехточечная абляция

Как упоминалось, недостаточная эффективность РДН в исследовании SYMPPLICITY HTN-3 могла быть связана с неполной денервацией. Однако в данном исследовании показано выраженное снижение клинического и суточного САД и ДАД при выполнении денервации обеих ПА с помощью мультиэлектродного катетера (четырехточечная абляция). Доклиническое гистологическое исследование нервных волокон у свиней, которым выполнена абляция с применением моноэлектродных устройств, продемонстрировало воздействие РЧ-денервации только на 25% окружности артерии [55]. Следовательно, требуется по меньшей мере 4 абляции на разные квадранты артерии (верхний, нижний, передний и задний) для достижения полноценного эффекта по всему диаметру сосуда. Учитывая недостатки катетера I поколения, созданы мультиэлектродные катетеры (Symplicity Spyral, OneShot system, EnligHTN system, Vessix Renal Denervation System, ThermoCool catheter) для достижения четырехточечной абляции.

Абляция дистальных сегментов артерии и ее ветвей

Последние гистологические исследования показали, что почечные симпатические нервы, расположенные ближе к просвету сосудов в области дистальной части ПА и ее ветвей, находятся ближе к воротам почки по сравнению с проксимальными отделами [56, 57]. В исследованиях на животных показали, что проведение абляции дистальных сегментов ПА и ее ветвей приводило к выраженному снижению концентрации почечного норадреналина. Таким образом, дистальная денервация должна приводить к более сильной десимпатизации ПА и, как следствие, к более значимому гипотензивному эффекту. При этом у пациентов, которым не проводили абляцию добавочных артерий, отмечалось менее выраженное снижение АД. Это свидетельствует о необходимости РЧ-обработки всех добавочных ПА (при возможности) во время процедуры [52, 57, 58]. Стратегия абляции дистальной части основных ПА и их ветвей применена в программе SPYRAL HTN с использованием мультиэлектродной системы Symplicity Spyral. Катетер Spyral имеет спиралевидную форму для работы с различными анатомическими особенностями артерий и различными размерами (от 3 до 8 мм в диаметре), что позво-

ляет производить абляции в дистальных ветвях. Использование техники дистальной денервации позволило увеличить количество абляций, по данным исследований SPYRAL HTN-OFF MED и SPYRAL HTN-ON MED, в среднем до 43 и 46 соответственно. В апреле 2020 г. стартовало новое исследование SPYRAL DYSTAL, в котором объектом исследования будет только дистальная денервация с использованием устройства Symplcity Spyrал (в дистальной части ствола и сегментарных ветвях), т.е. без воздействий в стволе ПА в проксимальной и средней трети [59].

Сосудистый доступ

Данные клинических исследований показали возможность успешного применения бедренного доступа при проведении РДН. Однако, учитывая частоту развития осложнений со стороны бедренной артерии (гематома, формирование артерио-венозной фистулы и т.д.), а также наличие у данной группы пациентов высокого АД, что особенно важно из-за увеличения риска развития периферических осложнений, методом выбора должен стать радиальный доступ [60–62]. Сегодня существует небольшое число опубликованных данных по трансрадиальному доступу, так как только с внедрением устройств II поколения появилась возможность избежать проведения процедуры через бедренную артерию. В настоящее время только строение катетера Symplcity Spyrал позволяет провести процедуру радиальным доступом, так как он имеет рабочую длину 117 см [63, 64]. В России для проведения РДН наиболее предпочтительным является радиальный доступ.

Премедикация

В кардиологических центрах РФ перед процедурой РДН выполняют стандартную премедикацию диазепамом 10 мг и Супрастином 1% – 1,0. Непосредственно перед операцией с целью уменьшения болевого синдрома вводится морфин 1% – 1,0 внутривенно струйно медленно. В начале процедуры РДН внутривенно вводится раствор гепарина из расчета 70 ед./кг массы тела пациента, далее каждые 30 мин проводится повторное определение активированного времени свертывания, при необходимости дополнительно вводится гепарин из расчета 35 ед./кг массы тела для поддержания активированного времени свертывания на уровне >250 с. При манифестации вазоспазма во время манипуляции вводится 100–200 ед. нитроглицерина в ПА [32].

Алгоритм наблюдения после проведения РДН

Оценка АД

Для оценки динамики АД после РДН должны быть применены клиническое измерение и СМАД. Стоит отметить, что снижение АД после манипуляции редко наблюдается сразу. Как правило, требуется от нескольких недель до месяцев для снижения АД. На основании результатов РДН 2.0 рекомендуется проведение СМАД через 6 мес после РДН, так как именно тогда происходит максимальное снижение АД. Однако эксперты РМОАГ рекомендуют проведение СМАД также через 3 мес после процедуры для выявления динамики изменения АД на ранних фазах наблюдения. По истечении 6 мес рекомендуется проведение СМАД 1 раз в год для оценки долгосрочного эффекта РДН [2, 11, 65, 66].

Оценка состояния функции почек

В исследованиях SYMPLICITY HTN-1, HTN-2, HTN-3 не выявили негативного влияния на функцию почек после проведения РДН. В исследовании SYMPLICITY HTN-3 заявили о 5 случаях повышения уровня креатинина более чем на 50% после процедуры РДН [20, 21]. В исследованиях SPYRAL HTN-OFF MED и HTN-ON MED увеличение уровня креатинина более чем на 50% в сравнении с начальными показателями не наблюдали, несмотря на введение в среднем 251 мл контрастного препарата во время процедуры. К факторам, потенциально влияющим на почечную функцию, относят объем введенного

контрастного вещества, повреждение ПА, изменения АД во время и после манипуляции. При контрастированной нефропатии уровень креатинина достигает пика, как правило, к 3–5-м суткам и возвращается к исходным значениям к 7–10-м суткам. Немедленные изменения почечной функции могут наблюдаться при эпизодах гипотензии или значимых осложнениях на ПА. Оценка почечной функции, включая определение уровня креатина, СКФ, уровня калия, общий анализ мочи, отношение альбумин/креатинин, должны выполняться в первый месяц, а затем каждые 6 мес после РДН.

Оценка состояния ПА

Сосудистые осложнения ПА, связанные с РДН, встречаются редко, даже в отдаленном периоде. Однако опубликованный в 2014 г. клинический случай стремительной прогрессии стеноза ПА после проведенной процедуры РДН распространил мнение о том, что РЧ-абляции могут вызывать прогрессирующие уже существовавшие АСБ ПА [67]. Учитывая то, что для достижения более выраженного гипотензивного эффекта РДН рекомендовано проведение дистальной денервации, что само по себе является более «агрессивной» техникой десимпатизации ПА (сопровождается увеличением количества точек аппликации в 3–4 раза), всем пациентам должны выполняться КТ- или МР-ангиографии ПА через 12 мес после РДН.

Перспективы, нерешенные вопросы

Для достижения максимальной эффективности РДН необходимо выявить надежные критерии положительного ответа на процедуру. Ряд исследований показал, что исходный уровень АД [68], вариабельность ДАД [69], наличие систоло-диастолической гипертензии [21], вариабельность ЧСС [70], вазодилатация ПА [72], уровень центрального давления [71], а также нарушение чувствительности барорецепторов [73, 74] могут быть потенциальными предикторами эффективности процедуры. Однако в настоящее время только наличие систоло-диастолической гипертензии и исходный уровень АД являются наиболее клинически подтвержденными критериями.

Важной и нерешенной проблемой РДН является отсутствие методов, которые могли бы предоставить данные о непосредственной эффективности процедуры. Существуют единичные исследования о применении ВС во время проведения РДН, однако данная методика требует дальнейшего изучения [35, 75]. В частности, исходно ВС использовалась в интервенционной аритмологии для поиска парасимпатических ганглиев (ганглионарных сплетений) предсердий. Успешная стимуляция вызывает брадикардию и предсердно-желудочковую блокаду, т.е. активацию парасимпатической системы сердца, и никогда не повышает симпатическую активность. Остается неясным, каким образом данный тип стимуляции может активировать симпатические нервы почек. Недавно получены предварительные результаты по реализации другого электрофизиологического подхода к интраоперационной оценке эффективности РДН [76]. Экспериментальные исследования РЧ-денервации почек показали связь глубины воздействия и полноты повреждения почечных нервов с относительным снижением импеданса во время воздействия, обусловленным повышением проницаемости клеточных мембран при нагревании. Возможность использования относительного снижения импеданса, а также значений максимальной температуры электрода, которые универсально мониторируются во время вмешательства по соображениям безопасности, для интраоперационной оценки эффективности процедуры РЧ-денервации почек изучены в одноцентровом проспективном исследовании [77]. Для получения простых в использовании электрофизиологических показателей успеха процедуры РДН максимальные значения температуры и относительного изменения импеданса усреднены для всех воздействий с полной продолжительностью. Полученные средние значения затем сопоставлены со снижением амбулаторного АД через 6 мес после вмешательства. Из 65 пациентов, перенесших процедуру РДН,

52 имели удовлетворительную полноту и качество регистрации электрофизиологических параметров во время РДН и успешно закончили шестимесячное наблюдение. Среднесуточное САД по данным СМАД значительно снизилось через 6 мес после РДН: -14,3 мм рт. ст. (95% ДИ -8,7--19,9). Снижение АД статистически значимо связано со средним снижением импеданса во время процедуры РДН ($r=0,35, p=0,013$) и в меньшей степени – со средним значением максимальной температуры электрода ($r=0,29, p=0,044$). По данным регрессионного анализа среднее снижение импеданса на 10% предсказывало снижение среднесуточного САД на 9,9 мм рт. ст. По результатам межгруппового сравнения снижение среднесуточного САД выражено у пациентов со средним снижением импеданса $\geq 10\%$ во время РДН («успешная» процедура) и практически нулевое – в группе со снижением импеданса менее 10%: -19,9 (95% ДИ -13,7--24,5) против -0,5 (95% ДИ -11,9--12,9) мм рт. ст. соответственно, $p=0,003$. Разница в снижении АД менее выражена и статистически незначима, когда «успех» процедуры определяли в виде среднего значения максимальной температуры электрода $\geq 50^\circ\text{C}$. Таким образом, снижение импеданса во время РЧ-РДН может быть эффективным интраоперационным критерием успеха процедуры. Проведение процедуры РДН под контролем падения импеданса на 10% и более может значительно улучшить эффективность процедуры РДН. Однако результаты данного наблюдательного исследования требуют верификации в клинических исследованиях с доказательным дизайном.

Несмотря на то что отдаленный гипотензивный эффект РДН показан в недавнем исследовании на животных (гипотензивный эффект РДН через 30 мес после процедуры), в нескольких исследованиях продемонстрировали восстановление симпатических нервных волокон (реиннервация) [78]. В связи с этим возникает вопрос о необходимости разработки безопасных неинвазивных методов выявления реиннервации ПА. Гистологические методы, стимуляция почечных нервов, а также определения тканевого норадреналина могут использоваться в качестве показателя реиннервации, однако являются инвазивными и трудно выполнимыми в клинической практике [79, 80]. NeuECG – один из новых методов, позволяющий записывать активность симпатических нервов с поверхности кожных покровов [79–82]. Это исследование может оценить изменение симпатической активности сразу после РДН и выявить реиннервацию.

Заключение

Клинические исследования с применением устройств II поколения РДН 2.0 продемонстрировали, что транскатетерная симпатическая РДН приводит к стойкому клинически значимому снижению АД, при этом сопровождается минимальным количеством осложнений (менее 1%) [8–10].

Таким образом, учитывая существующие данные, применение РДН возможно рассматривать в качестве дополнительного лечения к медикаментозной терапии у пациентов с АГ в рамках регистров или клинических исследований после исключения вторичной АГ при отсутствии противопоказаний со стороны почек и ПА, а также при наличии определенных критериев со стороны АД (по данным клинического измерения и суточного мониторинга). Наиболее предпочтительными кандидатами для проведения РДН являются пациенты: с неконтролируемой АГ, с АГ-ассоциированным поражением сосудов и органов, при отказе от приема АГП или непереносимости АГП, а также те пациенты, у которых имеет место вторичная форма АГ, но лечебные причины являются либо невозможными, либо неэффективными.

Перед выполнением процедуры РДН эксперты РМОАГ рекомендуют оценку 3 факторов:

1) состояние ПА (диаметр не менее 3 мм, отсутствие патологии ПА), оцениваемое с помощью КТ- или МР-ангиографии, и почечной функции;

2) наличие неконтролируемой АГ (по данным клинического измерения и суточного мониторинга АГ);

3) наличие вторичной формы АГ.

После проведения РДН рекомендуется проведение СМАД через 3 и 6 мес, далее 1 раз в год для оценки отдаленной эффективности. Оценка почечной функции, включая определение уровня креатинина, СКФ и концентрацию калия, общий анализ мочи, оценку отношения альбумин/креатинин, а также УЗ-исследование почек и ПА, должна проводиться в первый месяц и каждые 6 мес после вмешательства. Выполнение МР-ангиографии рекомендуется через 12 мес после процедуры с целью исключения отдаленных послеоперационных осложнений.

Основные положения консенсуса

Показания к выполнению РДН

- Клиническое АД $> 150/90$ мм рт. ст. и дневное амбулаторное САД > 135 мм рт. ст. и ДАД > 85 мм рт. ст.; суточное амбулаторное САД > 140 мм рт. ст. и ДАД > 80 мм рт. ст., на фоне приема 1–3 АГП при отсутствии противопоказаний со стороны почек и ПА и СКФ > 45 мл/мин/1,73 м²

Наиболее предпочтительные кандидаты для выполнения РДН:

- 1) неконтролируемая АГ
 - 2) отказ пациента от приема АГП
 - 3) наличие у пациента непереносимости АГП
 - 4) пациенты с АГ-ассоциированным поражением сосудов и органов
 - 5) пациенты, у которых имеет место вторичная форма АГ, но лечение причины является невозможным либо неэффективным
- Наличие вторичной формы АГ **не должно рассматриваться в качестве абсолютного противопоказания** к проведению РДН. В том случае, если после полной коррекции основной причины АГ не удается достичь целевого уровня АД, возможно рассмотреть вопрос о проведении РДН
 - ХБП в стадии IIIБ и IV (СКФ 15–44 мл/мин/1,73 м²) **не является абсолютным противопоказанием к РДН** (показания к РДН обсуждаются индивидуально в каждом конкретном случае)
 - Гемодинамически незначимое атеросклеротическое поражение ПА или наличие стента в ПА **не являются абсолютным противопоказанием к выполнению РДН**. В этом случае рекомендовано выполнение абляций более чем в 2 мм от стентированных или стенозированных участков

Методика проведения РЧ-РДН:

- При использовании моноэлектродной системы рекомендовано выполнение 4 последовательных абляций на каждом квадранте окружности ПА; абляции должны быть выполнены последовательно по всей длине артерии для достижения полной денервации
- Рекомендовано проведение РДН устройствами II поколения (мультиэлектродными, УЗ) для достижения полной денервации
- Рекомендовано проведение абляции основных ПА и всех их ветвей, а также всех добавочных артерий
- Предпочтительно выбирать трансрадиальный доступ для проведения процедуры РДН

Алгоритм ведения пациентов после РЧ-РДН:

- Проведение СМАД через 3 и 6 мес после РДН, далее 1 раз в год для оценки отдаленной эффективности процедуры
- Рекомендовано проводить оценку лабораторных показателей: концентрация креатинина, СКФ, уровень калия, общий анализ мочи, отношение альбумин/креатинин в первый месяц, затем каждые 6 мес после РДН
- Рекомендовано проведение УЗ-исследования почек и ПА через 1 мес и каждые 6 мес после РДН
- Рекомендовано проведение КТ- или МР-ангиографии почек через 12 мес после РДН

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14: 7–12. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2011.00556.x
- Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008; 51: 1403–19. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.189141
- AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Hypertension* 2018; 71: e13–115.
- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–104.
- Symplcity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57: 911–7.
- Symplcity HTN1, Esler MD, Krum H et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the symplcity htn-2 trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–9.
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393–401. DOI: 10.1056/NEJMoa1402670
- Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 2017; 390: 2160–70.
- Kandzari DE, Bohm M, Mahfoud F et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet* 2018; 391: 2346–55.
- Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 2335–45.
- Schmieder RE, Mahfoud F, Azizi M et al. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2018. *J Hypertens* 2018; 36: 2042–8. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001858
- Chiang CE, Wang TD, Lin TH et al. The 2017 focused update of the guidelines of the Taiwan Society of Cardiology (TSCC) and the Taiwan Hypertension Society (THS) for the management of hypertension. *Acta Cardiol Sin* 2017; 33: 213–25.
- Kario K, Kim B-K, Aoki J et al. Renal Denervation in Asia Consensus Statement of the Asia. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13671
- Position paper regarding renal denervation technology as treatment for hypertension. The Israeli Society of Hypertension.
- Bruno RM, Taddei S, Borghi K et al. Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA) Position Paper on the Role of Renal Denervation in the Management of the Difficult to Treat Hypertensive Patient. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention* 2020; 27: 109–17. DOI: 10.1007/s40292-020-00367-0
- Mann SJ. Neurogenic hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. *Clin Auton Res* 2018; 28: 363–74.
- Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 335–46.
- Dibona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298: R245–53.
- Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension: results in 1.266 cases. *JAMA* 1953; 152: 1501–4.
- Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 219–27. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu441
- Bakris GL, Townsend RR, Flack JM et al. 12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: the symplcity HTN-3 trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1314–21.
- Sievert H, Schofer J, Ormiston J et al. Bipolar radiofrequency renal denervation with the Vessix catheter in patients with resistant hypertension: 2-year results from the REDUCE-HTN trial. *J Hum Hypertens* 2017; 31 (5): 366–8. DOI: 10.1038/jhh.2016.82
- Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the symplcity HTN-1 study. *Lancet* 2014; 383: 622–9.
- Esler MD, Bohm M, Sievert H et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the symplcity HTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 1752–9.
- Mahfoud F, Bohm M, Schmieder R et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the global symplcity registry. *Eur Heart J* 2019.
- Bohm M, Ukena C, Ewen S et al. Renal denervation reduces office and ambulatory heart rate in patients with uncontrolled hypertension: 12-month outcomes from the global symplcity registry. *J Hypertens* 2016; 34: 2480–6.
- Zweiker D, Lambert T, Steinwender C et al. Effects of renal denervation documented in the austrian national multicentre renal denervation registry. *PLoS One* 2016; 11: e0161250.
- Volz S, Spaak J, Elf J et al. Renal sympathetic denervation in Sweden: a report from the Swedish registry for renal denervation. *J Hypertens* 2018; 36: 151–8.
- Kim BK, Bohm M, Mahfoud F et al. Renal denervation for treatment of uncontrolled hypertension in an asian population: results from the global symplcity registry in South Korea (gsr Korea). *J Hum Hypertens* 2016; 30: 315–21.
- Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Эндосвакулярная радиочастотная денервация почечных артерий – инновационный метод лечения рефрактерной артериальной гипертензии. Первый опыт в России. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012; 51–3. [Danilov N.M., Matchin Yu.G., Chazova I.E. Endovaskularnaia radiochastotnaia denervatsiia pochechnykh arterii – innovatsionnyy metod lecheniia refrakternoi arterial'noi gipertonii. Pervyy opyt v Rossii. *Angiologiya i sosudistaia khirurgiya*. 2012; 51–3 (in Russian).]
- Матчин Ю.Г., Григин В.А., Данилов Н.М. и др. Радиочастотная денервация почечных артерий в лечении рефрактерной артериальной гипертензии – результаты годичного наблюдения. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2013; 3: 12–8. [Matchin Yu.G., Grigin V.A., Danilov N.M. et al. Radiochastotnaia denervatsiia pochechnykh arterii v lechenii refrakternoi arterial'noi gipertonii – rezul'taty godichnogo nabludeniia. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2013; 3: 12–8 (in Russian).]
- Щелкова Г.В. Влияние радиочастотной денервации почечных артерий на показатели активности симпатической нервной системы, центральной и периферической гемодинамики у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. [Shchelkova G.V. Vlianie radiochastotnoi denervatsii pochechnykh arterii na pokazateli aktivnosti simpaticheskoi nervnoi sistemy, tsentral'noi i perifericheskoi gemodinamiki u patsientov s refrakternoi arterial'noi gipertoniei. *Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow*, 2017 (in Russian).]
- Пекарский С.Е. Малотравматичная анатомически оптимизированная симпатическая денервация почек для лечения больных с резистентной артериальной гипертензией. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2015. [Pekarskii S.E. Malotravmatichnaia anatomicheskii optimizirovannaia simpaticheskaia denervatsiia pochek dlia lecheniia bol'nykh s rezistentnoi arterial'noi gipertoniei. *Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Tomsk*, 2015 (in Russian).]
- Рипп Т.М., Реброва Т.Ю., Мордовин В.Ф. и др. Критерии отбора больных с резистентной артериальной гипертензией для симпатической денервации почек. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (8): 14–8. DOI: 10.17116/terarkh201688814-18 [Ripp T.M., Rebrova T.Yu., Mordovin V.F. et al. Criteria for the selection of patients with resistant arterial hypertension for sympathetic renal denervation. *Therapeutic Archive*. 2016; 88 (8): 14–8. DOI: 10.17116/terarkh201688814-18 (in Russian).]
- Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1163–70.
- 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 [Sitkova E.S., Mordovin V.F., Ripp T.M. et al. Positive effects of renal denervation on left ventricular hypertrophy and subendocardial damage. *Arterial Hypertension*. 2019; 25 (1): 46–59. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-46-59 (in Russian).]
- Рипп Т.М. Нарушения реактивности артерий: комплексные методы оценки и возможности коррекции, органопротективные эффекты симпатической денервации почек у пациентов с артериальной гипертензией. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2017. [Ripp T.M. Narusheniia reaktivnosti arterii: kompleksnye metody otsenki i vozmozhnosti korrektsii, organoprotektivnye efekty simpaticheskoi denervatsii pochek u patsientov s arterial'noi gipertenziei. *Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Tomsk*, 2017 (in Russian).]
- Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. и др. Ренальная денервация как новая стратегия нефропротекции у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. *Сиб. журн. клинической и экспериментальной медицины*. 2020; 35 (1): 80–92. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-80-92 [Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Pekarskii S.E. et al. Renal denervation as a new nephroprotective strategy in diabetic patients with resistant hypertension. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020; 35 (1): 80–92. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-80-92 (in Russian).]
- Агаева Р.А., Данилов Н.М., Щелкова Г.В. и др. Применение метода радиочастотной денервации почечных артерий мультиэлектродным биполярным устройством при рефрактерной артериальной гипертензии. *Кардиологический вестн*. 2017; 2: 76–8. [Agaeva R.A., Danilov N.M., Shchelkova G.V. et al. Primenenie metoda radiochastotnoi denervatsii pochechnykh arterii mul'tielektrodnym bipoliar'nyum ustroystvom pri refrakternoi arterial'noi gipertonii. *Kardiologicheskii vestn*. 2017; 2: 76–8 (in Russian).]
- Агаева Р.А., Данилов Н.М., Щелкова Г.В. и др. Радиочастотная денервация почечных артерий моноэлектродным и мультиэлектродным устройствами у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией: результаты 6-месячного наблюдения. *Системные гипертензии*. 2020; 17 (1): 46–50. DOI: 10.26442/2075082X.2020.1.200077 [Agaeva R.A., Danilov N.M., Shchelkova G.V. et al. Radiofrequency renal denervation with mono-electrode and multi-electrode device for treatment in patient with uncontrolled hypertension: results of a 6-month follow-up. *Systemic Hypertension*. 2020; 17 (1): 46–50. DOI: 10.26442/2075082X.2020.1.200077 (in Russian).]
- Pekarskii SE, Baev AE, Mordovin VF et al. Denervation of the distal renal arterial branches vs. conventional main renal artery treatment: a randomized controlled trial for treatment of resistant hypertension. *J Hypertens* 2017; 35: 369–75.
- Pekarskii S, Baev A, Mordovin V et al. First-in-man experience of distal renal denervation in segmental branches of renal artery using multi-electrode balloon device. *J Hypertens* 2018; 6 (36): e167.
- Bohm M, Mahfoud F, Townsend RR et al. Ambulatory heart rate reduction after catheter-based renal denervation in hypertensive patients not receiving anti-hypertensive medications: data from SPYRAL HTN- OFF MED, a randomized, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Eur Heart J* 2019; 40: 743–51. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy871
- Kario K, Bhatt DL, Kandzari DE et al. Impact of renal denervation on patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension-insights from the symplcity HTN-3 trial. *Circ J* 2016; 80: 1404–12.
- Warchol-Celinska E, Prejzisz A, Kadziela J et al. Renal denervation in resistant hypertension and obstructive sleep apnea: randomized proof-of-concept phase II trial. *Hypertension* 2018; 72: 381–90.
- Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011; 58: 811–7.
- Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimaraes GM, Salles G2. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2014; 27: 1069–78.
- Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J* 2014; 35: 1245–54.
- Lin Z, Mancia G, Mahfoud F et al. Renal artery denervation for treatment of patients with self-reported obstructive sleep apnea and resistant hypertension: results from the global SYMPLICITY registry. *J Hypertens* 2017; 35: 148–53.
- Logan AG, Perlikowski SM, Mente A et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2271–7.
- Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 13–22.
- Sakakura K, Ladich E, Cheng Q et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 635–43.
- Vink EE, Goldschmeding R, Vink A et al. Limited destruction of renal nerves after catheter-based renal denervation: results of a human case study. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1608–10.

54. Sanders MF, Blankstijn PJ. Chronic Kidney Disease As a Potential Indication for Renal Denervation. *Front Physiol* 2016; 7: 220.
55. Rippey MK, Zarins D, Barman NC et al. Catheter-based renal sympathetic denervation: chronic preclinical evidence for renal artery safety. *Clin Res Cardiol* 2011; 100: 1095–101.
56. Tzafirri AR, Mahfoud F, Keating JH, et al. Innervation patterns may limit response to endovascular renal denervation. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1079-87.
57. Mahfoud F, Bhatt DL. Catheter-based renal denervation: the black box procedure. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 1092–4.
58. Henegar JR, Zhang Y, Hata C et al. Catheter-based radiofrequency renal denervation: location effects on renal norepinephrine. *Am J Hypertens* 2015; 28: 909–14.
59. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04311086>
60. Bhatt DL. Guide to peripheral and cerebrovascular intervention: remedica; 2004.
61. Hazirolan T, Öz M, Türkbeş B et al. CT angiography of the renal arteries and veins: normal anatomy and variants. *Diagn Interv Radiol* 2011; 17: 67–73.
62. Kawarada O, Yokoi Y, Sakamoto S et al. Impact of aortorenal morphology on renal artery stent procedures: significance of aortic tortuosity and renal artery derivation. *J Endovasc Ther* 2014; 21: 140–7.
63. Galli M, Tarantino F, Mameli S et al. Transradial approach for renal percutaneous transluminal angioplasty and stenting: a feasibility pilot study. *J Invasive Cardiol* 2002; 14: 386–90.
64. Alli O, Mathew V, From AM et al. Transradial access for renal artery intervention is feasible and safe. *Vasc Endovascular Surg* 2011; 45: 738–42.
65. Liu YM, Lin PL, Liao FC et al. Effect of radiofrequency-based renal denervation: the impact of unplanned medication change from a systematic review and meta-analysis. *Acta Cardiol Sin* 2019; 35: 144–52.
66. Lenski M, Mahfoud F, Razouk A et al. Orthostatic function after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol* 2013; 169: 418–24.
67. Pucci G, Battista F, Lazzari L et al. Progression of renal artery stenosis after renal denervation. *Circ J* 2014; 78: 767–8.
68. Fink GD, Phelps JT. Can we predict the blood pressure response to renal denervation? *Auton Neurosci* 2017; 204: 112–8.
69. Persu A, Gordin D, Jacobs L et al. Blood pressure response to renal denervation is correlated with baseline blood pressure variability: a patient-level meta-analysis. *J Hypertens* 2018; 36: 221–9.
70. Ott C, Schmid A, Toennes SW et al. Central pulse pressure predicts BP reduction after renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension. *EuroIntervention* 2015; 11: 110–6.
71. Peters CD, Mathiassen ON, Vase H et al. The effect of renal denervation on arterial stiffness, central blood pressure and heart rate variability in treatment resistant essential hypertension: a substudy of a randomized sham-controlled doubleblinded trial (the RESET trial). *Blood Press* 2017; 26: 366–80.
72. Chen W, Du H, Lu J et al. Renal artery vasodilation may be an indicator of successful sympathetic nerve damage during renal denervation procedure. *Sci Rep* 2016; 6: 37218.
73. Zuern CS, Eick C, Rizas KD et al. Impaired cardiac baroreflex sensitivity predicts response to renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2124–30.
74. Hart EC, McBryde FD, Burchell AE et al. Translational examination of changes in baroreflex function after renal denervation in hypertensive rats and humans. *Hypertension* 2013; 62: 533–41.
75. Лекарский С.Е., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю. Ренальная денервация в 2019 году. *Сиб. журн. клинической и экспериментальной медицины*. 2019; 34 (3): 21–32. DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-21-32 [Pekarskiy S.E., Mordovin V.F., Ripp T.M., Falkovskaya A.Yu. Renal denervation in 2019. *The Siberian Medical Journal*. 2019; 34 (3): 21–32. DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-21-32 (in Russian).]
76. Sakaoka A, Terao H, Nakamura S et al. Accurate Depth of Radiofrequency-Induced Lesions in Renal Sympathetic Denervation Based on a Fine Histological Sectioning Approach in a Porcine Model. *Circ Cardiovasc Interv* 2018; 11: e005779.
77. Pekarskiy S, Baev A, Mordovin V et al. Easy real-time assessment of the procedural success of radiofrequency renal denervation by the impedance drop during energy delivery. *Eurointervention* 2020; 16 (Suppl. AC): 930. PCR e-Course 2020: 25–7.
78. Singh RR, McArdle ZM, Ludica M et al. Sustained decrease in blood pressure and reduced anatomical and functional reinnervation of renal nerves in hypertensive sheep 30 months after catheter-based renal denervation. *Hypertension* 2019; 73: 718–27.
79. Doytchinova A, Hassel JL, Yuan Y et al. Simultaneous noninvasive recording of skin sympathetic nerve activity and electrocardiogram. *Heart Rhythm* 2017; 14: 25–33.
80. Mauriello A, Rovella V, Borri F et al. Hypertension in kidney transplantation is associated with an early renal nerve sprouting. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 1053–60.
81. Kabir RA, Doytchinova A, Liu X et al. Crescendo skin sympathetic nerve activity and ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 3201–2.
82. Booth LC, Nishi EE, Yao ST et al. Reinnervation of renal afferent and efferent nerves at 5.5 and 11 months after catheter-based radiofrequency renal denervation in sheep. *Hypertension* 2015; 65: 393–400.

Информация об авторах / Information about the authors

Данилов Николай Михайлович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: ndanilov1@gmail.com

Агаева Регина Агаевна – аспирант отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: reg-agava@mail.ru

Матчин Юрий Георгиевич – д-р мед. наук, зав. отд. рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: yumatichin@gmail.com

Григин Владимир Алексеевич – канд. мед. наук, вед. специалист по телемедицине ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: tokay1987@gmail.ru

Щелкова Галина Владимировна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. организационно-методического отд., врач-кардиолог отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: galina03@yandex.ru

Рипп Татьяна Михайловна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд.-ния артериальных гипертоний НИИК ФГБУ «Томский НИМЦ», ФГБОУ ВО СибГМУ

Пекарский Станислав Евгеньевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд.-ния хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИК ФГБУ «Томский НИМЦ»

Баев Андрей Евгеньевич – зав. отд.-нием рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИК ФГБУ «Томский НИМЦ»

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии», рук. отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

Nikolai M. Danilov – D. Sci (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: ndanilov1@gmail.com

Regina A. Agaeva – Graduate Student, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: reg-agava@mail.ru

Yurii G. Matchin – D. Sci (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: yumatichin@gmail.com

Vladimir A. Grigin – Cand. Sci (Med.), National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: tokay1987@gmail.ru

Galina V. Shchelkova – Cand. Sci (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: galina03@yandex.ru

Tatiana M. Ripp – D. Sci (Med.), Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Siberian State Medical University

Stanislav E. Pekarskiy – D. Sci (Med.), Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center

Andrei E. Baev – Department Head, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center

Irina E. Chazova – D. Sci (Med.), Prof., Acad. RAS, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.12.2020