

Транскатетерная симпатическая денервация почек в лечении резистентной артериальной гипертензии: современное состояние вопроса

П.А.Болотов^{✉1,2}, С.П.Семитко^{1,2}, В.П.Климов^{1,2}, Н.В.Верткина²

¹ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России. 125310, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 91;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В.Вересаева» Департамента здравоохранения г. Москвы. 127644, Россия, Москва, ул. Лобненская, д. 10
[✉]dr.bolotov@mail.ru

Артериальная гипертензия – основной независимый предиктор развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Несмотря на прогресс и успехи лекарственной терапии, число пациентов с неудовлетворительным контролем артериального давления остается стабильно высоким. По данным популяционных исследований, доля резистентных гипертоников составляет от 6 до 12%. В качестве одного из перспективных направлений преодоления лекарственной резистентности рассматривается симпатическая ренальная денервация. В настоящей статье рассмотрены патогенетические механизмы участия симпатической нервной системы в развитии артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний, патофизиологические аспекты технологии ренальной денервации. Изложены основополагающие клинические исследования, посвященные оценке их эффективности. Особое внимание уделено подробному анализу результатов исследования Symplicity HTN-3, а также новых исследований, подтверждающих перспективы возвращения ренальной денервации в клиническую практику.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, резистентная гипертензия, ренальная симпатическая денервация.

Для цитирования: Болотов П.А., Семитко С.П., Климов В.П., Верткина Н.В. Транскатетерная симпатическая денервация почек в лечении резистентной артериальной гипертензии: современное состояние вопроса. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 40–49. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.40-49

Review

Transcatheter sympathetic renal denervation for resistant arterial hypertension: the current state

P.A.Bolotov^{✉1,2}, S.P.Semitko^{1,2}, V.P.Klimov^{1,2}, N.V.Vertkina¹

¹Institute of Professional Development of FMBA of Russia. 125371, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe sh., d. 91;

²V.V.Veresev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 127644, Russian Federation, Moscow, ul. Lobnenskaia, d. 10
[✉]dr.bolotov@mail.ru

Abstract

Arterial hypertension is a main independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality. Despite recent achievements of antihypertensive therapy, the incidence rate of suboptimal blood pressure control remains high. According to large trials, the prevalence of resistant hypertension is 6–12% among hypertensive patients. Renal sympathetic denervation (RSD) is being considered as a new frontier in the overcoming of drug resistance. The current article reviews recent view of pathophysiology of resistant hypertension and the role of sympathetic nervous system and modern technological developments of RSD. The results of major clinical trials are being discussed in order to reexamine the feasibility and efficacy of RSD to treat hypertension. An extensive post hoc analysis of Symplicity HTN-3 and intermediate results of new ongoing trials predict that RDN will emerge as an effective therapy for the treatment of hypertension and other clinical conditions associated with chronically elevated sympathetic activity.

Key words: arterial hypertension, resistant hypertension, renal sympathetic denervation.

For citation: Bolotov P.A., Semitko S.P., Klimov V.P., Vertkina N.V. Transcatheter sympathetic renal denervation for resistant arterial hypertension: the current state. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 40–49. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.40-49

Поиск новых эффективных и безопасных методов лечения гипертонической болезни (ГБ) остается актуальной проблемой современной кардиологии. Как показывают популяционные исследования, 30–40% взрослого населения промышленно развитых стран страдают этим недугом и рост заболеваемости медленно, но неуклонно продолжается [1–3]. Общепринятым базовым методом достижения и контроля целевых значений артериального давления (АД) является многокомпонентная лекарственная терапия, воздействующая на основные звенья патогенеза артериальной гипертензии (АГ) [4]. Несмотря на очевидный прогресс патогенетически ориентированной фармакотерапии, у значительной части пациентов контроль уровня АД остается неоптимальным. Часто пациенты вынуждены ежедневно принимать до 5 разных гипотензивных препаратов, что существенно снижает качество жизни. Доля таких больных колеблется в пределах 6–12% и формирует группу так называемой резистентной АГ [5]. Критерии диагностики и патогенез этого состояния продолжают из-

учаться. Резистентность к терапии определяется как невозможность достижения целевого уровня АД на фоне приема 3 и более гипотензивных препаратов в составе рациональной комбинации в адекватных дозах, включая диуретик [6]. Обязательным условием диагноза резистентной АГ является исключение всех возможных причин вторичной или симптоматической гипертензии [7]. Критерии эффективности гипотензивной терапии становятся все жестче: цифры рекомендуемых целевых значений АД становятся все ниже, тогда как реальная клиническая практика демонстрирует картину, далекую от оптимизма [8]. Достичь целевого уровня АД < 140/90 мм рт. ст. едва ли удастся в 1/2 случаев (до 58%). В то же время среди пациентов с сахарным диабетом и вторичным поражением почек (где целевые значения АД < 130/80 мм рт. ст.) АД удастся контролировать в целевом диапазоне лишь в 42% случаев. Данные международного регистра REACH (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry) показали, что среди 53 530 пациентов 6790 характеризовались как

Термическая абляция (гипертермическая и гипотермическая)
РЧА (гипертермическая) Ультразвуковая (гипертермическая) Микроволновая (гипертермическая) Лазерная (гипертермическая) Криодеструкция (гипотермическая)
Химическое/электрохимическое воздействие
Суперселективная инъекция этанола Прямая периваскулярная инъекция нейротоксических агентов Электрохимический лизис

резистентные к оптимальной лекарственной терапии, что составило 12,7% [9]. Проведенный мультивариативный анализ 4-летней выживаемости среди этих больных выявил достоверно более высокий риск тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, инсульт и повторные госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности), а также достоверные различия по частоте нефатального ишемического инсульта и хронической сердечной недостаточности [10].

Симпатическая нервная система и патогенез сердечно-сосудистых заболеваний

В 1889 г. J.Bradford впервые описал особенности иннервации почечных артериол, показав ведущую роль эфферентных симпатических волокон в функциональной регуляции тонуса сосудов почек [11]. Роль симпатической нервной системы (СНС) в патогенезе АГ изучалась в течение многих последующих лет. Однако только в 1945 г. F.Kottke и соавт. [12] экспериментально доказали, что хроническая стимуляция периаартериальных нервов почек приводит к устойчивому повышению АД. В 1933 г. была предложена операция хирургической симпатэтомии с пересечением тораколюмбального чревного нервного сплетения как эффективный метод лечения повышенного АД [13]. Эффективность этой техники на тот момент была подтверждена на достаточно высоком уровне. В 1953 г. R.Smithwick и J.Thompson опубликовали результаты большого нерандомизированного исследования, включавшего 1266 пациентов, которое убедительно продемонстрировало достоверное снижение смертности в группе симпатэтомии, сохранявшееся в течение 5 лет после операции [14]. Однако высокая хирургическая летальность (более 4%) и значительная частота последующих осложнений, таких как выраженная ортостатическая гипотония, коллапс, импотенция и двигательные расстройства, на много лет нивелировали практическое значение этого метода. Экспериментальные исследования доказали, что десимпатизация почек приводит к снижению реабсорбции натрия и увеличению диуреза, приводя к уменьшению объема циркулирующей плазмы и значимому снижению уровня системного АД [15].

Г.Ф.Ланг, впервые предложивший в 1948 г. термин ГБ, придерживался ее нейрогенной теории [16]. Повышение адренергического влияния рассматривалось как ключевой механизм развития и прогрессирования ГБ от транзиторных подъемов до стойкого повышения АД. Было показано, что повышение уровня норадреналина в плазме характерно для так называемого гиперкинетического типа гемодинамики, наблюдающегося более чем в 30% случаев ГБ. Для этого типа гемодинамики характерно повышение частоты сердечных сокращений и сердечного выброса в состоянии покоя [17]. В 1972 г. J.Müller и L.Varajas, используя гистохимические технологии и электронную микроскопию, изучили структуру терминальных отделов нейронов почек и описали везикулярные норадреналинсодержащие структуры, находящиеся в непосредственном контакте с

мембранами клеток почечных канальцев [18]. Разработка методов оценки процесса локального высвобождения норадреналина клетками нервных окончаний позволила детализировать нейрогуморальные механизмы патогенеза АГ и уточнить характер физиологической взаимосвязи между симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) [19].

Активность как эфферентных нервных окончаний, так и афферентных симпатических волокон достоверно возрастает при агрессивном течении АГ и прямо связана с тяжестью течения ГБ [20]. Было доказано, что высокий выброс норадреналина из нервных окончаний в почках, миокарде и скелетной мускулатуре наблюдается более чем у 1/2 (65%) тяжелых гипертоников [21]. Именно через постганглионарные отделы СНС регулирует уровень АД. Гиперреактивность эфферентных нервных окончаний (через стимуляцию α_1 -адренорецепторов почек) приводит к увеличению реабсорбции натрия и, как следствие, задержке жидкости. Стимуляция β_1 -рецепторов вызывает секрецию ренина юкстагломерулярным аппаратом почек, вызывая вазоконстрикцию и редукцию почечного кровотока. Это приводит к дальнейшему повышению активности РААС, вызывает стойкую вазоконстрикцию почечных артериол и повышение АД [22]. С другой стороны, от почки исходят афферентные сигналы, направленные к автономным центрам головного мозга и контралатеральной почке, что приводит к повышению общего симпатического тонуса [23]. Активация центров, расположенных в задних ядрах гипоталамуса, замыкает патогенетический круг и приводит к усилению эфферентного симпатического влияния на функцию почек, сосудистый тонус и водно-электролитный гомеостаз [24, 25].

Поддержание большего объема циркулирующей плазмы крови приводит к увеличению наполнения резистивного звена сосудистой системы и опосредованному повышению сократительной активности сердца, становясь причиной устойчивого повышения АД [26]. Высокая АГ в сочетании с прогрессирующей гиперреактивностью симпатической стимуляции почек приводит к снижению эффективности лекарственной терапии и в конечном итоге к резистентности [27]. Этот порочный круг оказывает существенное влияние не только на патогенез АГ, гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции левого желудочка. Инсулинорезистентность и сердечно-сосудистые последствия синдрома сонного апноэ также связаны с этим описанным патогенетическим механизмом [28]. Недавно полученные данные раскрывают новые стороны симпатической гиперреактивности. M.Zaldivia и соавт. выявили взаимосвязь высокой активности СНС с активностью системного воспаления. Как следствие было показано, что симпатическая денервация уменьшает активацию моноцитов и агрегацию тромбоцитов, снижает уровень циркулирующих воспалительных цитокинов [29].

Ренальная денервация в лечении резистентной АГ

Проблема резистентной АГ заставила исследователей вновь обратиться к изучению роли вегетативной нервной системы в патогенезе ГБ и к разработке новейших малоинвазивных технологий ренальной симпатической денервации. Начало текущего столетия было наполнено новыми и весьма оптимистичными научными данными, касающимися перспектив применения транскатетерной денервации почек в комплексном лечении резистентной АГ [30, 31]. Интенсивно исследовался и продвигался на рынок целый ряд технологий и устройств для выполнения процедуры ренальной денервации (РД), задачей которой является селективная деструкция и/или функциональная модификация эфферентных и афферентных симпатических нервных волокон, расположенных в адвентициальной и периваскулярной зоне сосудистой ножки почки [32]. Исследо-

Технологии РД	Принцип устройства/системы	Система/препарат	Доступность в клинической практике
РЧА	Электрод на баллоне	Vessix	Доступна в РФ
		OneShot	–
		Symplicity	–
	Катетер-электрод	Symplicity Spyral	Доступна в РФ
		Iberis	–
		EnligHTN	Доступна в Евросоюзе
		Celsius ThermoCool	–
Криоабляция	Баллонная	Arctic Front Advance	–
Ультразвук	Неинвазивная	Kona Medical	–
	Инвазивная баллонная	ReCor Paradise	–
	Инвазивная катетерная	TIVUS	–
Перивазальная микроинъекция	Транскатетерная микроинъекция	Винкристин	–
		Этанол	–
		Гуанетидин (Bullfrog)	–
	Баллонассистированная микроинъекция	NordWind	–
Микроволны	Инвазивная катетерная	–	–
β-Радиация	Инвазивная катетерная	–	–

вания проводились в двух направлениях – термическая (гипертермическая и гипотермическая) абляция и прямое химическое/биохимическое воздействие на нервные окончания (табл. 1).

Радиочастотная абляция (РЧА) – наиболее изученный метод на сегодняшний день. Для РЧА используется радиочастотный ток 350–500 кГц, вызывающий направленное термопроводение и термопродукцию в глубине ткани и контролируемый нагрев до 40–60°C, что приводит к термокоагуляции нервных волокон [33]. Среди разработанных систем РЧА денервации можно выделить монополярные моноэлектродные управляемые (Symplicity Flex, Teguto Iberis) и мультиэлектродные монополярные катетеры (Symplicity Spyral, EnligHTN) с автоматической регуляцией температуры и импеданса ткани. На рынке представлены и баллондоставляемые РЧА электроды с биполярным воздействием, например система Vessix (Boston Scientific).

Перспективным методом может стать гипертермическая абляция с использованием высокоэнергетического направленного ультразвука. Ультразвуковые генераторы создают волны с частотой 1–10 мГц и направленное энергетическое воздействие мощностью более 1000 Вт/см². Направленный ультразвук обеспечивает передачу энергии в глубину тканей без прямого контакта и воздействия на стенку сосуда. Теоретическими преимуществами ультразвуковой технологии являются глубокое проникновение, отсутствие повреждения сосудистой стенки, потенциальная возможность выполнения абляции через ранее имплантированный стент, массивный атероматоз, кальциноз стенки артерии. Обсуждается возможность воздействия через нижнюю полую вену, вены почек, мочеточник или из просвета аорты. Клинические исследования ультразвуковой РД единичны, а доказательная база пока отсутствует [34, 35]. Технологии использования микроволновой энергии и лазерного излучения в настоящее время остановились на уровне экспериментальных разработок. Несмотря на очевидные преимущества и широкое применение криотехнологий в медицине, холодовая абляция для РД также остается на уровне экспериментальных и доклинических разработок [36]. Она продемонстрировала обнадеживающие результаты, касающиеся ее эффективности и безопасности. Альтернативой физическим технологиям РД является пря-

мое фармакологическое селективное нейролитическое воздействие. Разработаны специализированные катетеры, которые позволяют проводить пункцию артериальной стенки микроиглами и вводить нейротропный препарат в структуры с максимальной плотностью залегания нервных волокон. В качестве нейролитического препарата изучаются различные агенты. Одним из наиболее доступных является этанол, более 100 лет назад использовавшийся для лечения невралгии тройничного нерва [37]. Более 25 лет назад была описана возможность лечения тяжелой АГ путем чрескожной пункции и введения этанола в область сосудистой ножки почки [38]. Среди прочих – препараты разных групп: нейротропный яд ботулотоксин А типа (Ботокс) [39], симпатолитик гуанетидин [40], цитостатик винкристин [41, 42]. Продолжаются исследования нейролитического препарата NW2013, вызывающего селективный апоптоз нейронов. Технологии использования периваскулярных микроинъекций находятся на уровне экспериментальных разработок и доклинических исследований [43]. Основные системы РД представлены в табл. 2.

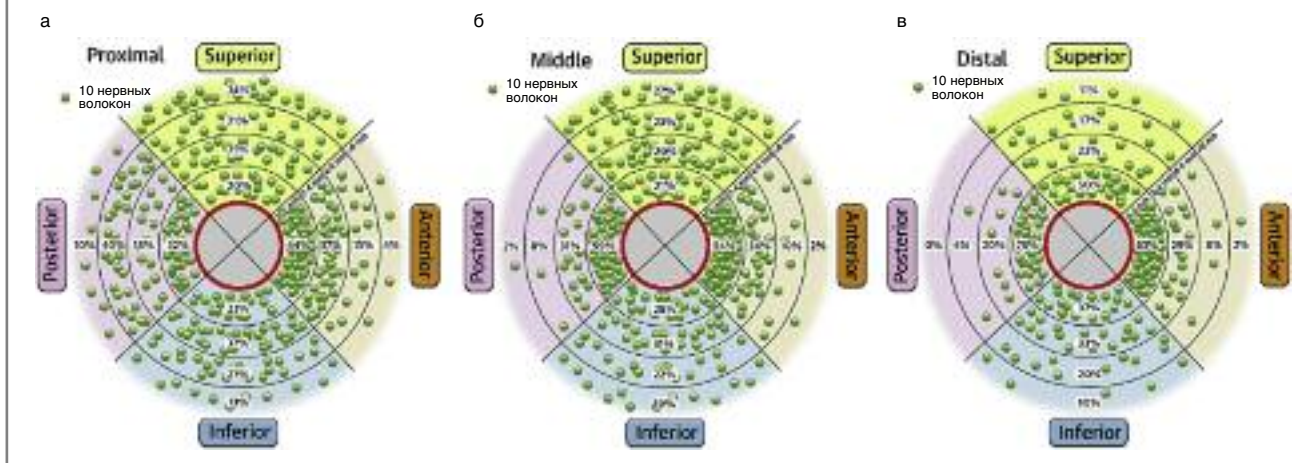
Функциональная микроанатомия симпатической иннервации почек

Симпатическая иннервация почек осуществляется плотной сетью эфферентных нервных волокон, отходящих от торакоабдоминального симпатического сплетения. Сплетение образовано 10–12 крупными ганглиями (узлами), расположенными паравертебрально, а также множеством межузловых соединений. Ганглии расположены в непосредственной близости к аорте, ее висцеральным ветвям и полой вене [44]. Афферентные волокна исходят от механорецепторов капсулы почки [45]. Фундаментальные исследования микроанатомии симпатической иннервации почек показали потенциальную возможность транскатетерного разобщения/отключения почек от влияния СНС, а также возможность прерывания избыточной афферентной активности. Определяющим фактором является расстояние от просвета сосуда до волокон, расположенных в составе сосудисто-нервного пучка. Было показано, что большинство этих волокон залегает на расстоянии 2–4 мм от эндотелиального слоя артерий почек, имея неравномерное распределение (табл. 3) [46]. K.Sakakura и соавт., применив

Таблица 3. Средние показатели распределения и глубины нервных волокон по отношению к проксимальному, среднему и дистальному сегментам почечной артерии

Показатель	Общее	Проксимальный сегмент	Средний сегмент	Дистальный сегмент
Средняя дистанция от просвета, мм	3,1±0,5	3,4±0,8	3,1±0,7	2,6±0,8
Среднее количество (плотность) нервных волокон	11,0±3,5	6,2±3,0	10,8±6,0	9,4±5,2

Рис. 1. Пространственное распределение симпатических нервных волокон в периартериальной зоне почек в проксимальном (а), среднем (б) и дистальном (в) сегментах почечных артерий (%) [47].

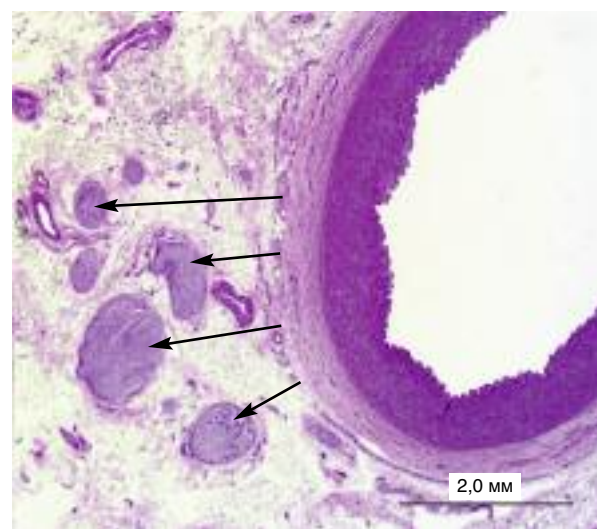


новые технологии гистоиммунохимии, установили следующие факты [47]:

1. Распределение нервов характеризуется пространственной неравномерностью (рис. 1). Максимальная плотность симпатических нервных волокон выявлена в проксимальном и среднем сегментах сосудистой ножки. В дистальном сегменте артерии концентрация симпатических окончаний минимальная (рис. 2).
2. Среднее расстояние от эндотелиального слоя артерии до симпатических нервов больше в проксимальном и среднем сегментах. В дистальном сегменте расстояние от стенки артерии до симпатических нервных волокон минимальное.
3. Циркулярное распределение нервных окончаний также неравномерное. Максимальная их концентрация наблюдается в вентрально-апикальном отделе, минимальная – в дорзальном.
4. Плотность эфферентной иннервации существенно превышает афферентную. Соотношение количества эфферентных и афферентных волокон остается постоянным в дистальном, среднем и проксимальном сегментах артерии почки.
5. Добавочные почечные артерии (ПА) также имеют выраженную симпатическую иннервацию. При этом частота встречаемости добавочных и перфорантных ветвей может составлять до 38%.
6. Анатомические характеристики распределения симпатической иннервации не различаются у гипертоников и нормотензивных индивидуумов.

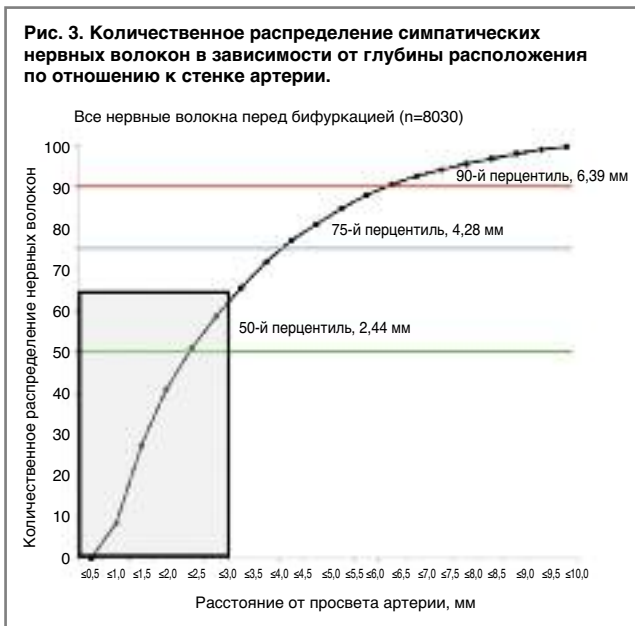
Последующие исследования выявили ряд неизвестных ранее особенностей структуры почечного симпатического сплетения, имеющего пространственные межнейронные связи. Было доказано, что сплетение состоит из «ганглионарного кольца», расположенного в проксимальной трети ПА, из сети нервных волокон, распространяющихся в направлении ворот почки, а также из небольших дополнительных ганглиев, расположенных по ходу симпатических волокон – межганглионарных коммуникантов – может нивелировать результаты процедуры абляции [49]. Частота вариативной анатомии ПА может достигать 50%. Например,

Рис. 2. Симпатические нервные волокна в периартериальной ткани ножки почки.



полюсные добавочные артерии, входящие в паренхиму почки минуя ее ворота, выявлены в 33% случаев. Эти артерии имеют ту же анатомическую структуру симпатической иннервации, а следовательно – те же возможности в реализации механизмов регуляции АД [50, 51].

Экспериментальные исследования продемонстрировали, что для того, чтобы добиться устойчивого снижения количества высвобождающегося из симпатических нервных окончаний норадреналина, необходимо «выключить» не менее 40% от общего количества окончаний [51]. При этом около 60% нервных волокон находятся в пределах потенциальной досягаемости для большинства технологий РД (рис. 3) [47, 49]. Патоморфологические исследования убедительно подтвердили эффективность транскатетерных технологий денервации. Продемонстрировано развитие коагуляционного некроза, последующей вакуолизации, воспаления и дезинтеграции нервных симпатических



волокон (рис. 4). По данным гистохимических исследований в отдаленный период после процедуры денервации отмечены достижение стойких дегенеративных изменений, снижение или полное прекращение функциональной активности нейронов [52].

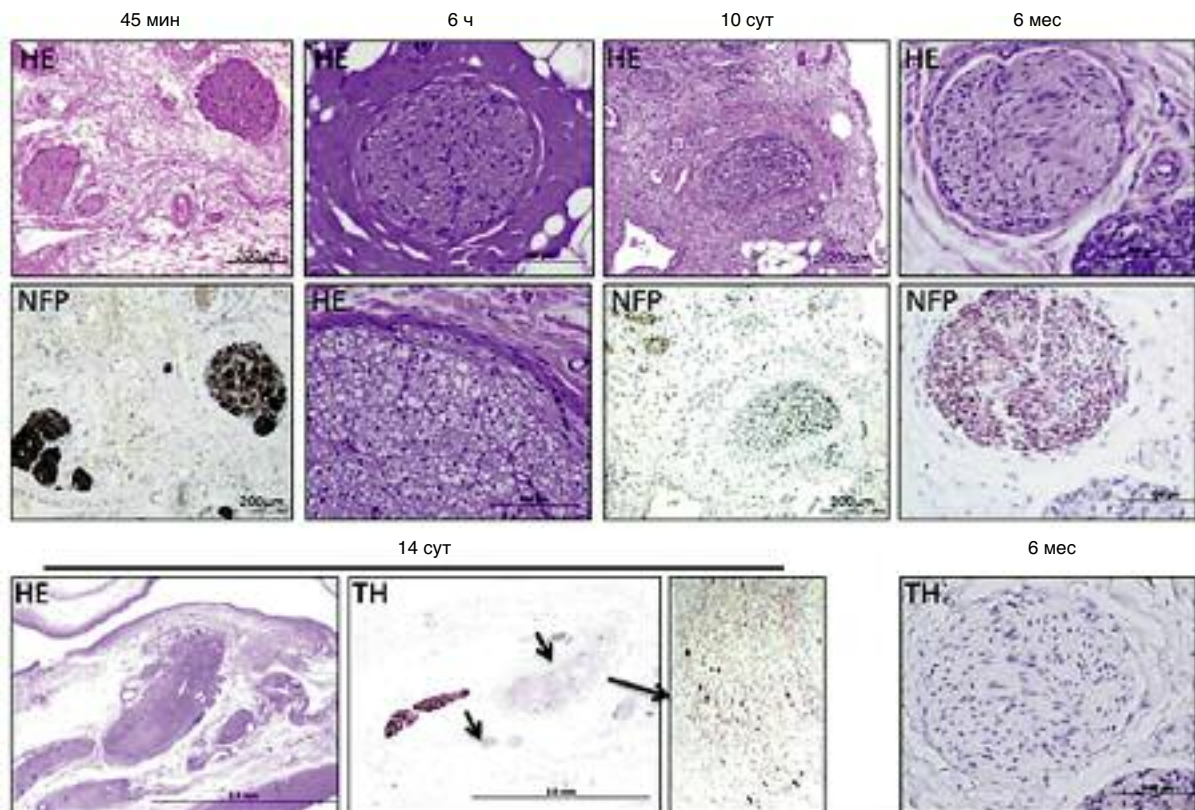
Патофизиологические механизмы РД

Данные ранних постмаркетинговых клинических исследований эффективности радиочастотных технологий РД достаточно убедительно показали тренд постепенного снижения уровня АГ у пациентов, резистентных к проводимой лекарственной терапии [53]. Рандомизированное исследование II поколения Symplcity HTN-2 [54] также

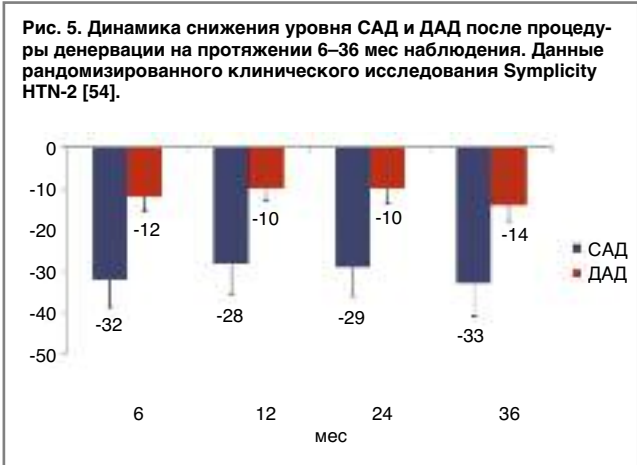
подтвердило клиническую эффективность РД (рис. 5). Сходные позитивные результаты были получены ранее для всех основных систем РЧА. Физиологические механизмы эффекта этого воздействия продолжали активно изучаться. В ряде работ были доказаны снижение концентрации норадреналина и его метаболитов в венах почек, падение сосудистого сопротивления почечного артериального русла, снижение секреции ренина и улучшение показателей центральной гемодинамики у пациентов, перенесших процедуру РД [26, 55]. В качестве доказательства выключения афферентной симпатической активности рассматривалось снижение общего периферического артериального сопротивления как основного механизма гипотензивного эффекта РД [56]. Однако прямых научных доказательств так и не было получено. Важным фактом, установленным в одном из исследований, было более чем 50% снижение показателя мышечной симпатической активности. Этот показатель с высокой достоверностью отражает уровень общего симпатического тонуса. Деактивация афферентной импульсации представляется наиболее важным эффектом РД [57].

В ряде публикаций достоверно установлены факты снижения общей массы миокарда левого желудочка, его гипертрофии, улучшение чувствительности к инсулину после успешной процедуры РД. При этом выявлены улучшение показателей гемодинамики, повышение чувствительности к гиперкапнии и улучшение качества сна у пациентов с ночным апноэ, что может также являться косвенным доказательством ослабления избыточного влияния симпатической гиперреактивности [58]. Тем не менее последующие публикации были не столь оптимистичны. G.Grassi и соавт., исследовав уровень мышечной симпатической активности до и после РД, не нашли снижения этого показателя, несмотря на достоверное снижение АД [59]. Появилось понимание неоднородности популяции пациентов, выбранных для процедуры. Какой тип пациента яв-

Рис. 4. Данные динамических гистологических и иммуногистохимических исследований после экспериментальной процедуры РД [52].



Примечание. HE – гематоксилин-эозин, NFP – нейрофиламент-протеин, TH – тирозингидроксилаза.



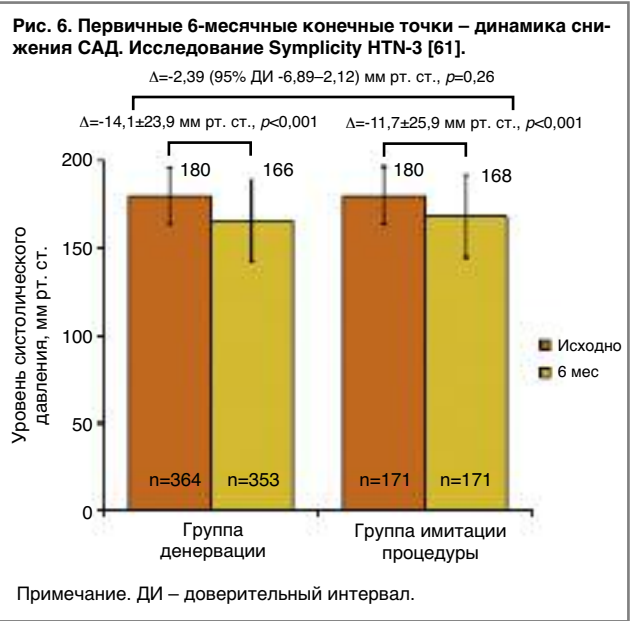
ляется РД-респондером и какие лабораторные данные могли бы помочь прогнозировать адекватный ответ на симпатическую денервацию? Как определить эффективность выполненной процедуры? Ответов на эти вопросы по-прежнему нет. Надежные критерии отбора больных и оценки непосредственной эффективности процедуры, пригодные для клинического применения, до сих пор отсутствуют [60].

Воодушевленная впечатляющими результатами двух клинических исследований Symplicity HTN-1 и Symplicity HTN-2 компания Medtronic в 2011 г. инициировала первое масштабное многоцентровое рандомизированное исследование эффективности РД с использованием монополярной катетерной технологии Symplicity HTN-3. Уникальной особенностью исследования было включение дополнительной специфической контрольной группы пациентов, которым выполнялась имитация процедуры РД (sham – RDN procedure) в сочетании с базовой гипотензивной терапией [61]. Однако полученные результаты внесли существенный дисбаланс не только в перспективы освоения рынка медицинских услуг в США, но и в перспективы рутинного применения РД в целом. Статистический анализ показал, что в течение 6-месячного периода наблюдения средний уровень «офисного» систолического давления снизился со 180 до 166 мм рт. ст. в группе РД ($\Delta = -14,1 \pm 23,9$ мм рт. ст.; $p < 0,001$) и с 180 до 168 мм рт. ст. в группе имитации процедуры (sham group); $\Delta = -11,7 \pm 25,9$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). При этом достоверных различий между группой РД и группой имитации выявлено не было ($\Delta = -11,7 \pm 25,9$ мм рт. ст. (рис. 6)). Эти данные повергли в шок сторонников продвижения технологии РД, существенно изменили отношение к рекомендациям данного вида лечения и заставили пересмотреть перспективы дальнейшего развития. Многие компании свернули разработки в данном направлении. Альтернативной реакцией были тщательный анализ данных, продолжение исследований, задачей которых было добиться понимания ситуации. Одновременно заметим, что реакция медицинской общественности, исторически знакомой с результатами эффективности применения любого плацебо, была, на наш взгляд, излишне эмоциональной.

Анализ эффективности РЧА почек в исследовании Symplicity HTN-3

Данные исследования Symplicity HTN-3 заставили большинство исследователей начать пересмотр доказательной базы, патогенетических основ и возможностей РД. Были тщательно проанализированы подгруппы пациентов, критерии включения, режимы лекарственной терапии и техника самой процедуры [61]. Было выявлено несколько существенных недостатков в этом исследовании, которые могли привести к ошибочным выводам:

1. Несовершенство техники катетерной абляции, не позволяющей обеспечить так называемый гарантированный



результат. В исследовании использовалась управляемая монополярная одноэлектродная система РЧА Symplicity, требующая серьезных навыков, опыта и соблюдения правильного протокола воздействия. В выполнении процедур РД принимали участие 137 специалистов, 31% из них выполнили лишь одну процедуру РЧА. Только 26 (19%) операторов имели опыт выполнения более 5 процедур. При раздельном анализе данных была выявлена взаимосвязь между количеством точек РЧА и уровнем снижения АД (рис. 7). При количестве точек денервации от 8 до 16 тренд снижения АД между группами РЧА и плацебо-процедуры (sham) становился статистически достоверным (p value = 0,01). Аналогичная тенденция просматривалась при анализе циркулярности воздействия РЧА. Среднее снижение уровня офисного систолического АД (САД) в течение 6 мес составило 24,4 мм рт. ст. в подгруппе двух последовательных циркулярных воздействий против 14,2 мм рт. ст. в группе, где абляция была нециркулярной. Эти данные вновь заставили исследователей обратиться к дальнейшему изучению функциональной микроанатомии симпатической иннервации почек в свете техники транскатетерной РД.

2. Дизайн Symplicity HTN-3 соответствовал критериям высокой достоверности. Это было проспективное рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование. Тем не менее детальный анализ данных выявил ряд недостатков, способных отрицательно повлиять на ре-

зультаты. При отборе пациентов значительная их доля не относилась к группе резистентных. Пациенты хоть и получали современное многокомпонентное лечение, но состав терапии менялся в течение периода наблюдения. Частота смены гипотензивной терапии составила 39% в группе РД и 44% в группе имитации процедуры. В 69% случаев смена препарата мотивировалась медицинскими показаниями. Около 70% пациентов получали терапию в максимальной дозировке, в 201 случае препараты отменялись или заменялись из-за побочного действия. Кроме того, значительная доля пациентов из группы плацебо-процедуры (101 из 171 – 59%) были подвергнуты процедуре РД через 6 мес наблюдения из-за невозможности приемлемого контроля АД. Частота смены режима терапии в этой группе в течение последующих 6–12 мес составила 51%! Немаловажен факт гетерогенности групп по ряду предикторов неудовлетворительного ответа на РД, таких как изолированная систолическая гипертензия, низкая эластичность сосудистой стенки и базовый уровень «офисного» АД < 180 мм рт. ст. [62]. В исследованных группах пациентов доля афроамериканцев, например, составляла 33–35%. В этой подгруппе отмечена наиболее высокая частота неэффективности вмешательства [61, 62]. Установлено, что в данной популяции гипертоников существенно реже встречается высокая активность ренина плазмы, что, вероятно, объясняет низкую эффективность препаратов, модулирующих РААС, как и отсутствие ожидаемого ответа на РД.

3. Несовершенство монополярной системы Symplicity и низкая воспроизводимость эффекта РЧА периваскулярных нервных волокон. Как известно, технология РЧА широко применяется в медицине уже более 20 лет. Наилучшие результаты были продемонстрированы в аритмологии [63]. В основе метода – направленное воздействие током, приводящее к контактному резистивному воздействию в области радиочастотного электрода, направленного термопроведению и термопродукции в глубине ткани. Цель воздействия – контролируемый нагрев до 40–70°C, что вызывает повреждение и термокоагуляцию клеток. Отсутствие репаративного потенциала у аксонов симпатических волокон приводит к их функциональному выключению. Факторы, определяющие РЧА при процедуре РД [63, 64]:

- Температура нагрева ткани. Чем выше нагрев, тем больше степень повреждения. Однако избыточное термическое воздействие неизбежно сопровождается повреждением эндотелия и окружающих тканей. Данные обстоятельства диктуют необходимость автоматического ограничения уровня нагрева до оптимального.
- Длительность воздействия (экспозиция). Длительность воздействия радиочастотным током также сопряжена с большей частотой нежелательного повреждения окружающих тканей. Длительность экспозиции и мощность обуславливают необходимость охлаждения электрода.
- Площадь контакта электрода с сосудистой стенкой связана прямой зависимостью с контактным сопротивлением и доставляемостью энергии.
- Качество контакта электрода с сосудистой стенкой и локальное сопротивление (импеданс). Этот параметр является интегральным, качество передачи энергии в глубину ткани могут обеспечить ирригация поверхности электрода и автоматический контроль подаваемого напряжения.
- Гистологическая структура ткани и возможности потери эффекта из-за высокого теплоотведения. Среди факторов, способствующих потере энергии, можно выделить интенсивность микроциркуляции, наличие артериальных или венозных сосудов на пути к нервам, а также атероматозные изменения самой ПА.

Эти факторы могли бы быть преодолены как совершенствованием самой технологии РЧА, так и развитием альтернативных и комбинированных подходов и методик, возможно – дополнительного использования высокоэнергетического направленного ультразвука и периневральных инъекций [65].

Дальнейшие перспективы РД

С учетом недостатков монополярной технологии Symplicity flex I поколения разработан новый 4-контактный монополярный катетер Spyrat. Особенностью этой системы является одномоментное воздействие РЧА в четырех квадрантах артерии без прерывания кровотока. Низкоэнергетическая радиочастотная энергия доставляется в течение 60 с, может использоваться в артериях диаметром от 3 до 6 мм. Эти характеристики позволили реализовать новый технический подход, заключающийся в комбинации проксимальной РЧА ствола ПА и дистальных ветвей второго порядка, а также добавочных артерий диаметром более 3 мм. С использованием новой технологии были инициированы крупные исследования, задачей которых является оценка эффективности РД, выполненной на новом техническом уровне. The Global SYMPLICITY Registry – крупный межконтинентальный многоцентровой проспективный нерандомизированный регистр, объединивший клинические данные более чем 3 тыс. пациентов с резистентной АГ [66]. Применяются обе технологии – моноэлектродная и четырехэлектродная, что позволит сравнить результаты. В настоящее время доступны данные 3-летнего наблюдения у 1199 пациентов после РД с использованием одноэлектродной системы, а также результаты лечения 122 больных после РД системой Spyrat. Полученные результаты доказывают высокий профиль безопасности обеих технологий, а также эффективное снижение уровней «офисного» и мониторингового АД. К достижению 3-летнего периода средний уровень «офисного» САД снижался на 16,5 мм рт. ст. К 12 мес после РД Spyrat снижение АД достигает 16,3 мм рт. ст.

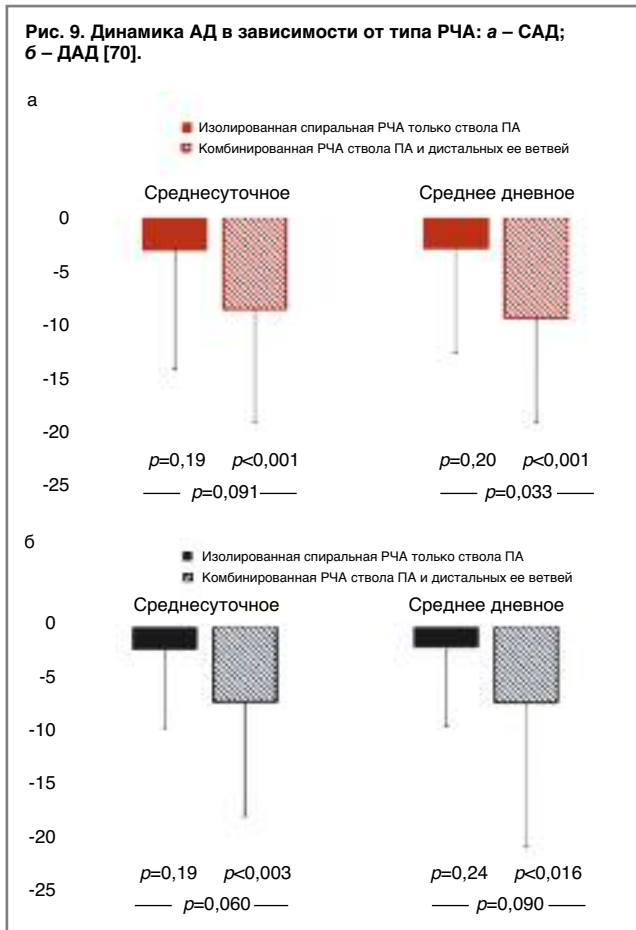
Многоцентровое рандомизированное sham-контролируемое исследование SPYRAL HTN-OFF MED – первая составляющая глобальной исследовательской программы SPYRAL HTN Global Clinical Trial Program. Исследование должно оценить профиль безопасности процедуры с применением нового катетера и сравнительную динамику снижения САД в течение 36 мес последующего наблюдения без гипотензивной терапии. Критерии включения были достаточно либеральны и открыты:

1. Уровень «офисного» САД без гипотензивной терапии более 150 и менее 180 мм рт. ст.
2. Уровень «офисного» диастолического АД (ДАД) > 90 мм рт. ст.
3. Уровень амбулаторного среднего систолического давления при 24-часовом мониторинговании более 150 и менее 170 мм рт. ст.

Критерии исключения:

1. Неподходящая вариативная артериальная анатомия – наличие дополнительных перфорантных артериальных ветвей малого диаметра (менее 3 мм).
2. Почечная недостаточность со снижением скорости клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин/1,73 м².
3. Декомпенсированный сахарный диабет типа 1 и 2 с уровнем гликированного гемоглобина более 8%.
4. Вторичные причины АГ.

Из 353 предварительно отобранных пациентов для включения в исследование были включены всего 80 (22,7%). Среди причин отказа были неустойчивый характер АГ, стойкое повышение «офисного» САД > 180 мм рт. ст., что не позволяло отменить терапию, отказ от прекращения приема лекарств, появление других клинических или анатомических критериев исключения. Недавно опубликованы первые обнадеживающие промежуточные 3-месячные резуль-



таты, доказавшие гипотензивную эффективность РД более чем у 75% включенных пациентов [67]. Снижение уровня мониторингового САД составило 5 мм рт. ст., а показателя «офисного» САД – 7,7 мм рт. ст. по сравнению с группой плацебо-процедуры ($p<0,05$). Достигнутый уровень снижения АД соответствует 20% снижению вероятного риска серьезных кардиальных осложнений. Исследование подтвердило безопасность самой процедуры РД, несмотря на то, что объем вмешательства был существенно увеличен. Не было отмечено случаев стенозирования ПА, значимых сосудистых осложнений, нарушения функции почек и прочих сердечно-сосудистых событий, ассоциированных с инвазивным вмешательством [68].

Многоцентровое рандомизированное sham-контролируемое исследование Spyral HTN-ON MED – вторая составляющая глобальной исследовательской программы SPYRAL HTN Global Clinical Trial Program. Цель SPYRAL HTN-ON MED – оценка безопасности процедуры РД и эффективности снижения АД у тяжелой категории пациентов, находящейся на оптимальной гипотензивной терапии, включающей тиазидный диуретик, антагонист ангиотензинпревращающего фермента и блокатор кальциевых каналов. Период наблюдения – 36 мес. В ожидании результатов исследования SPYRAL HTN-ON MED появляются весьма интересные данные независимых исследований,

которые доказывают важность ориентации на знание микроанатомии симпатической иннервации почек [69, 70]. K.Fengler и соавт. [70] опубликовали результаты двухцентрового исследования, сравнивающего эффективность спиральной РЧА только ствола ПА (рис. 8, а) с комбинацией РЧА ствола ПА и дистальных ее ветвей (рис. 8, б). Все пациенты соответствовали критериям резистентности к оптимальной гипотензивной терапии. При анализе 3-месячных данных выявлено достоверное преимущество комбинированного подхода. Снижение показателей среднего систолического и диастолического суточного (24-часового) АД в группе комбинированной РЧА составило $8,5\pm 9,8$ и $7,0\pm 10,7$, $p<0,001/0,003$ соответственно; среднего дневного АД – $9,4\pm 9,8$ и $7,1\pm 13,5$ мм рт. ст., $p<0,001/0,016$. В группе изолированной РЧА ствола ПА эти показатели составили $3,5\pm 11,1$ и $2,0\pm 7,6$ и $-2,8\pm 10,9/-1,8\pm 7,7$ мм рт. ст. при $p=0,19/0,20$ и $0,19/0,24$ соответственно (рис. 9). Уровень изолированного дневного САД также был достоверно ниже после комбинированной РЧА ($p=0,033$).

Важные вопросы, на которые необходимо получить ответ: является ли АГ резистентной к проводимой терапии, в какой степени исчерпаны ее возможности и насколько терапия влияет на эффективность РД? Исследование DENERHTV (Optimum and stepped care standardized antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension) – это попытка получить ответ на эти вопросы [71]. Это первое многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование с новым дизайном. Для верификации резистентности был использован стандартизированный подход – в течение 4 нед все пациенты получали одинаковую терапию, включавшую 1,5 мг индапамида, 10 мг рамиприла (или 300 мг ирбесартана) и 10 мг амлодипина. После контрольного визита резистентные пациенты были рандомизированы 1:1 в группы стадийной лекарственной терапии с применением РД и без РД. Стандартизированный подход к оптимизации лекарственной терапии включал предусмотренное протоколом дополнительное назначение 25 мг спиронолактона, 10 мг бисопролола, 5 мг празозина и 1 мг рилменидина в течение 3 мес, если уровень амбулаторного АД оставался выше 135/85 мм рт. ст. В течение 6-месячного наблюдения среднее снижение амбулаторного САД составило 15,8 мм рт. ст. в группе РД в комбинации с лекарственной терапией и 9,9 мм рт. ст. в группе контроля ($p=0,033$). Доля пациентов, дошедших до максимально возможной стандартизированной терапии, составила 27,1 и 28,3% соответственно ($p=0,89$). В результате авторы пришли к выводу, что у пациентов с определенной резистентностью выполнение РД позволяет лучше контролировать АГ, а дополнительное снижение АД после РД оказывает положительное влияние на прогноз в долгосрочной перспективе.

Другим не менее важным направлением для восстановления позиций РД является поиск методов или тестов, позволяющих выявлять высокую симпатическую активность и прогнозировать положительный ответ на процедуру РД [72]. O.Dögg и соавт. [73] исследовали маркеры сосудистого повреждения у 55 пациентов до и через 6 мес после процедуры РД. Были выбраны три биомаркера: sFLT-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) – эндогенный ингибитор эндотелиальных факторов роста, измерение активности которого используется для прогнозирования преэклампсии беременных; ICAM-1 (intracellular cell adhesion molecule); VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) – внутриклеточные и сосудистые адгезивные молекулы, играющие ведущую роль в эндотелиально- и лейкоцитарно-опосредованных процессах трансмиграции (повышение их уровня ассоциируется с дисфункцией эндотелия и прогрессией атеросклероза). Из 55 пациентов 46 (84%) были квалифицированы как респондеры РД, средний уровень снижения «офисного» систолического давления составил

31,2 мм рт. ст. У всех этих пациентов выявлен высокий исходный уровень активности трех исследованных биомаркеров с достоверным снижением их уровня после успешной РД. Вероятно, эти биохимические тесты после дополнительных клинических исследований могут быть использованы для отбора пациентов. Другая методика, касающаяся оценки эффективности РЧА, описана M.de Jong и соавт. [74], исследовавшими 14 больных резистентной АГ, которым в условиях общей анестезии выполнялась стимуляция почечных нервов для измерения прессорного ответа до и непосредственно после процедуры. Стимуляция симпатических нервов приводила к значимому повышению среднего САД >50 мм рт. ст. до РД. После успешной РЧА этот показатель составлял 13±16 мм рт. ст. Также доказана достоверная позитивная корреляция между уровнем стимулированного подъема АД после РЧА и показателями амбулаторного мониторинга АД через 3 и 6 мес после процедуры.

Заключение

Роль СНС в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний является установленным фактом и на сегодняшний день не вызывает сомнений. Ренальная симпатическая денервация – эффективная технология селективного разобщения эфферентных и афферентных симпатических нервов почек и торакоабдоминального нервного сплетения, приводящего к функциональной модификации активности автономной нервной системы и улучшению прогноза у пациентов с резистентной АГ. Новые научные данные дают основание полагать, что метод РД будет востребован и актуален для лечения как тяжелой АГ, так и других патологических состояний, сопровождающихся избыточной симпатической активностью.

Литература/References

- Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». Рос. кардиол. журн. 2012; 5: 6–11. / Shal'nova S.A., Konradi A.O., Karpov Yu.A. i dr. Analiz smertnosti ot serdechno-sosudistykh zabolevaniy v 12 regionakh Rossiiskoi Federatsii, uchastvuiushchikh v issledovanii "Epidemiologia serdechno-sosudistykh zabolevaniy v razlichnykh regionakh Rossii". Ros. kardiolog. zhurn. 2012; 5: 6–11. [in Russian]
- Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization, 2009; p. 1–62.
- Kearney PM et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–23.
- Freis E. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management. 2nd ed. New York: Raven Press, 1995.
- Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension: incidence, prevalence, and prognosis. *Circulation* 2012; 125: 1594–6.
- Daugherty SL et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012; 125 (13): 1635–42. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064
- 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.
- Calhoun DA, Booth JN 3rd, Oparil S et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension* 2014; 63: 451–8.
- Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG et al. The REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design. *Am Heart J* 2006; 151 (4): 786.e1–10.
- Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J Hypertens* 2015; 28: 355–61.
- Esler M, Jennings G, Korner B et al. Measurement of total and organ-specific nor-epinephrine kinetics in humans. *Am J Physiol* 1984; 247: 21–8.
- Kottke FJ, Kubicek WG, Visscher MB. The production of arterial hypertension by chronic renal artery – nerve stimulation. *Am J Physiol* 1945; 145: 38–47.
- Grimson KS, Orgain ES, Anderson B et al. Results of treatment of patients with hypertension by total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy, splanchnicectomy and celiac ganglionectomy. *Ann Surg* 1949; 129: 850–71.
- Smithwick R, Thompson J. Splanchnicectomy for essential hypertension: results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc* 1953; 152: 1501–4.
- DiBona GF. The sympathetic nervous system and hypertension: recent developments. *Hypertension* 2004; 43: 147–50.
- Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. М.: Медгиз, 1950; с. 496. / Lang G.F. Gipertonicheskaia bolezn'. M.: Medgiz, 1950; s. 496. [in Russian]
- Julius S, Krause L, Schork NJ et al. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertension* 1989; 14: 177–83.
- Müller J, Barajas L. Electron microscopic and histochemical evidence for a tubular innervation in the renal cortex of the monkey. *J Ultrastruct Res* 1972; 41 (5): 533–49.
- Barajas L, Müller J. The innervation of the juxtaglomerular apparatus and surrounding tubules: a quantitative analysis by serial section electron microscopy. *J Ultrastruct Res* 1973; 43 (1): 107–32.
- Esler M, Jennings G, Korner P et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension* 1988; 11: 3–20.
- Lambert E, Straznicki N, Schlaich M et al. Differing patterns of sympathoexcitation in normal-weight and obesity-related hypertension. *Hypertension* 2007; 50: 862–8.
- Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension* 1999; 34: 724–8.
- Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J* 2012; 33: 1058–66.
- DiBona G. Neural control of the kidney: functionally specific renal sympathetic nerve fibers. *Am J Physiol* 2000; 279: R1517–R1524.
- DiBona G, Kopp U. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997; 77: 75–197.
- Osborn JW, Foss JD. Renal nerves and long-term control of arterial pressure. *Compr Physiol* 2017; 7: 263–320. DOI: 10.1002/cphy.c150047
- Campese VM, Ku E, Park J. Sympathetic renal innervations and resistant hypertension. *Int J Hypertens* 2011; 2011: 814354.
- Witkowski A, Prejbisz A, Florkacz E et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011; 58: 559–65.
- Zaldivia MT, Rivera J, Hering D et al. Renal denervation reduces monocyte activation and monocyte-platelet aggregate formation: an anti-inflammatory effect relevant for cardiovascular risk. *Hypertension* 2017; 69: 323–31. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08373
- Bhatt D, Bakris G. The promise of renal denervation. *Cleveland Clin J Med* 2012; 79: 498–500.
- Doumas M, Faselis C, Papademetriou V. Renal sympathetic denervation and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2010; 105: 570–6.
- Egan B. Renal sympathetic denervation: a novel intervention for resistant hypertension, insulin resistance, and sleep apnea. *Hypertension* 2011; 58: 542–3.
- Esler MD, Krum H, Sobotka PA et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the Symplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–9.
- Rehman J, Landman J, Lee D et al. Needle-based ablation of renal parenchyma using microwave, impedance- and temperature-based monopolar and bipolar radiofrequency, and liquid and gel chemoablation: laboratory studies and review of the literature. *J Endourol* 2004; 18 (1): 83–104.
- Koopmann M, Shea J, Kholmovski E et al. Renal sympathetic denervation using MR-guided high-intensity focused ultrasound in a porcine model. *J Ther Ultrasound* 2016; 4: 3. Published online 2016 Feb 3. DOI: 10.1186/s40349-016-0048-9
- Rossi NF, Pajewski R, Chen H et al. Hemodynamic and neural responses to renal denervation of the nerve to the clipped kidney by cryoablation in two-kidney, one-clip hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016; 310: R197–R208. DOI: 10.1152/ajpregu.00331.2015
- Harris W. Alcohol injection of the Gasserian ganglion for trigeminal neuralgia. *Lancet* 1912; 179: 218–21.
- Iaccarino V, Russo D, Niola R et al. Total or partial percutaneous renal ablation in the treatment of renovascular hypertension: radiological and clinical aspects. *Br J Radiol* 1989; 62: 593–8.
- Jankovic J, Orman J. Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1987; 37: 616–23.
- Manning PT, Powers CW, Schmidt RE et al. Guanethidine induced destruction of peripheral sympathetic neurons occurs by an immune-mediated mechanism. *J Neurosci* 1983; 3: 714–24.
- Stefanadis C, Synetos A, Toutouzas K et al. New double balloon delivery catheter for chemical denervation of the renal artery with vincristine. *Int J Cardiol* 2013; 168: 4346–8.
- Stefanadis C, Toutouzas K, Vlachopoulos C et al. Chemical denervation of the renal artery with vincristine for the treatment of resistant arterial hypertension: first-in-man application. *Hellenic J Cardiol* 2013; 54: 318–21.
- Fischell TA, Ebner A, Gallo S et al. Transcatheter Alcohol-Mediated Perivascular Renal Denervation With the Peregrine System: First-in-Human.
- Norvell JE. The aorticorenal ganglion and its role in renal innervation. *J Comp Neurol* 1968; 133: 101–12.
- Lusch A, Leary R, Heidari E et al. Intrarenal and extrarenal autonomic nervous system redefined. *J Urol* 2014; 191: 1060–5.
- Atherton DS, Deep NL, Mendelshon FO. Micro-anatomy of the renal sympathetic nervous system: A human postmortem histologic study. *Clin Anat* 2011; 25: 628–33.
- 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.
- Mompeo B, Marañillo E, Garcia-Touchard et al. The Gross Anatomy of the Renal Sympathetic Nerves Revisited. *Clin Anat* 2016; 29: 660–4.
- Okada T, Pellerin O, Savard S et al. Eligibility for renal denervation: Anatomical classification and results in essential resistant hypertension. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; 38: 79–87.
- Ozkan U, Oguzkurt L, Tercan F et al. Renal artery origins and variations: angiographic evaluation of 855 consecutive patients. *Diag Interv Radiol* 2006; 12: 183–6.

51. Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13: 99–105S.
52. Steigerwald K, Titova A, Malle C et al. Morphological assessment of renal arteries after radiofrequency catheter-based sympathetic denervation in a porcine model. *J Hypertens* 2012; 30: 2230–9.
53. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373 (9671): 1275–81.
54. Esler MD, Krum H, Sobotka PA et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–9.
55. Mahfoud F, Cremers B, Jankner J et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2012; 60: 419–24. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193870
56. Ewen S, Cremers B, Meyer MR et al. Blood pressure changes after catheter-based renal denervation are related to reductions in total peripheral resistance. *J Hypertens* 2015; 33: 2519–25. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000752
57. Brinkmann J, Heusser K, Schmidt BM et al. Catheter-based renal nerve ablation and centrally generated sympathetic activity in difficult to-control hypertensive patients: prospective case series. *Hypertension* 2012; 60 (6).
58. 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.
59. Grassi G, Seravalle G, Brambilla G et al. Blood pressure responses to renal denervation precede and are independent of the sympathetic and baroreflex effects. *Hypertension* 2015; 65: 1209–16. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04823
60. Fink GD, Phelps JT. Can we predict the blood pressure response to renal denervation? *Auton Neurosci* 2017; 204: 112–8. DOI: 10.1016/j.autneu.2016.07.011
61. Esler M. Illusions of truths in the Symplicity HTN-3 trial: generic design strengths but neuroscience failings. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8: 593–8. DOI: 10.1016/j.jash.2014.06.001
62. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 219–27.
63. Nakagawa H, Yamanashi WS, Pitha JV et al. Comparison of in vivo tissue temperature profile and lesion geometry for radiofrequency ablation with saline-irrigated electrode versus temperature control in a canine thigh muscle preparation. *Circulation* 1995; 91: 2264–73.
64. Ammar S, Ladich E, Steigerwald K et al. Pathophysiology of renal denervation procedures: from renal nerve anatomy to procedural parameters. *Eurointervention* 2013; 9: R89–R95.
65. Foss JD, Wainford RD, Engeland WC et al. A novel method of selective ablation of afferent renal nerves by periaxonal application of capsaicin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2015; 308: R112–R122.
66. Kandzari DE, Kario K, Mahfoud F et al. The SPYRAL HTN Global Clinical Trial Program: rationale and design for studies of renal denervation in the absence (SPYRAL HTN OFF-MED) and presence (SPYRAL HTN ON-MED) of antihypertensive medications. *Am Heart J* 2016; 171: 82–91. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.08.021
67. Mahfoud F, Bakris G, Bhatt DL et al. Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: data from SYMPPLICITY HTN-3 and the Global SYMPPLICITY Registry. *Eur Heart J* 2017; 38 (2): 93–100. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw325
68. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE et al; SPYRAL HTN-OFF MED Trial Investigators. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32281-X
69. Pekarskiy 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.
70. Fengler K, Ewen S, Holtriegel R et al. Blood pressure response to main artery and combined main renal artery plus branch renal denervation in patients with resistant hypertension. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e006196. DOI: 10.1161/JAHA.117.006196
71. Azizi M, Sapoval M, Gosse P et al; Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) Investigators. Optimum and stepped care standardized antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 1957–65. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61942-5
72. Fink GD, Phelps JT. Can we predict the blood pressure response to renal denervation? *Auton Neurosci* 2017; 204: 112–8. DOI: 10.1016/j.autneu.2016.07.011
73. Dörr O, Liebetrau C, Möllmann H et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 and endothelial adhesion molecules (intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1) as predictive markers for blood pressure reduction after renal sympathetic denervation. *Hypertension* 2014; 63: 984–90. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02266
74. De Jong MR, Adiyaman A, Gal P et al. Renal nerve stimulation-induced blood pressure changes predict ambulatory blood pressure response after renal denervation. *Hypertension* 2016; 68: 707–14. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07492

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Болотов Павел Анатольевич – д-р мед. наук, проф. каф. рентгеноваскулярных и миниинвазивных методов диагностики и лечения ФГБОУ ДПО ИПК, врач – специалист рентгеноваскулярных методов диагностики и лечения ГБУЗ «ГКБ им. В.В.Вересаева». E-mail: dr.bolotov@mail.ru

Семитко Сергей Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. рентгеноваскулярных и миниинвазивных методов диагностики и лечения ФГБОУ ДПО ИПК, зав. отд-нием рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ «ГКБ им. В.В.Вересаева»

Климов Виталий Пантелеймонович – канд. мед. наук, доц. каф. рентгеноваскулярных и миниинвазивных методов диагностики и лечения ФГБОУ ДПО ИПК, врач – специалист рентгеноваскулярных методов диагностики и лечения ГБУЗ «ГКБ им. В.В.Вересаева»

Веркина Наталья Викторовна – д-р мед. наук, глав. врач ГБУЗ «ГКБ им. В.В.Вересаева»