

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

ACTUAL ISSUES OF ARTERIAL HYPERTENSION

УДК 616-05.2: 616-089.819.1

РЕНАЛЬНАЯ ДЕНЕРВАЦИЯ: ОБЗОР

Т. Ю. ЧИЧКОВА, С. Е. МАМЧУР

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия

Представлен обзор литературы, описывающий современное состояние вопроса и перспективы развития малоинвазивного направления в лечении резистентной к терапии артериальной гипертензии – ренальной денервации.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь, ренальная денервация.

RENAL DENERVATION: A REVIEW

T. YU. CHICHKOVA, S. E. MAMCHUR

Federal State Budgetary Scientific Institution Research institute for complex problems of cardiovascular diseases. Kemerovo, Russia

The review describes an up-to-date status and development prospects of a minimally invasive method of arterial hypertension treatment, the renal denervation.

Key words: arterial hypertension, renal denervation.

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) составляет 30–45 % в популяции [1]. Обще-признанно, что АГ, в частности уровень повышения АД, является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий. Тем не менее сегодня принято оценивать общий сердечно-сосудистый риск, который определяет целевые значения АД, до сих пор являющиеся предметом дискуссий. В 2013 году рекомендации ESH/ESC по лечению АГ были подвержены изменениям в отношении целевых диапазонов АД, которые составили для САД менее 140 мм рт. ст., за исключением лиц старше 80 лет, для ДАД – менее 90 мм рт. ст., а для больных сахарным диабетом (СД) – менее 85 мм рт. ст. В существующих рекомендациях концепция «чем ниже, тем лучше» подвергается сомнению, поскольку она была основана на результатах метаанализа серии рандомизированных исследований, в которых ввиду выполненного post hoc анализа был утрачен эффект рандомизации [1]. В 2016 году были представлены результаты рандомизированного исследования SPRINT, в котором было проведено сравнение «жесткого» контроля АД (САД менее 120 мм рт. ст.) и стандартного протокола (САД менее 140 мм рт. ст.). Было продемонстрировано преимущество «жесткого» контроля АД в виде достоверного снижения частоты сердечно-сосудистых событий на 25 %, а также смертности от всех причин на 27 % [4]. Ретроспективный анализ, выполненный S. L. Daugherty

et al (2012 г.), показал, что за период наблюдения в 3,8 года частота развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с резистентной АГ воз-растала на 50 %, а общий кардиоваскулярный риск увеличивался в два раза [5].

В случае если коррекция образа жизни в комбинации с терапией диуретиками и двумя антигипертензивными препаратами других классов в терапевтических дозировках не приводит к снижению артериального давления (АД) ниже 140 мм рт. ст. для систолического АД (САД) и 90 мм. рт. ст. для диастолического (ДАД), артериальная гипертензия считается резистентной к лечению [1]. Ее распространенность колеблется от 3 до 30 % всех случаев диагностированной АГ. При этом истинная распространенность резистентной АГ в среднем составляет 10 %, что связано с низким комплаенсом пациентов, а также низкой частотой выявления вторичных форм АГ [2, 3]. В свете этих данных ренальная денервация (РД) почечных артерий (ПА) является актуальным методом лечения резистентной АГ.

Еще в 50-е годы XX века с целью лечения «злокачественной» АГ выполнялась симпатэктомия. Результаты данной процедуры были высоки как в отношении снижения уровня АД, так и в снижении общей смертности, частоты инсульта и улучшения функции ЛЖ [6, 7]. Тем не менее в связи с высокой частотой осложнений, а также с появлением эффективных антигипертензивных препара-

тов выполнение вмешательства было прекращено. Однако это дало основу для дальнейшего изучения роли симпатикотонии в генезе АГ, а также методов ее модуляции, одним из которых стала РД.

Результаты крупных исследований по изучению клинической эффективности РД в лечении резистентной АГ остаются предметом дискуссий. Н. С. Krum et al. (2009 г.) выполнили первое неконтролируемое исследование эффективности РД Symplicity HTN-1, в которое было включено 45 пациентов с резистентной АГ. Было получено стойкое снижение уровня офисного АД [8]. Схожие данные были получены в рандомизированном неконтролируемом исследовании Symplicity HTN-2 [9, 10]. Через шесть месяцев после процедуры в исследованиях Symplicity было показано достоверное снижение офисного САД на 25–30 мм рт. ст., домашнего АД – на 20 мм рт. ст. и лишь на 10 мм рт. ст., по данным суточного мониторирования АД (СМАД) [8–10]. Оба исследования подверглись критике ввиду отсутствия «жесткого» отбора пациентов для выполнения процедуры. Так, исходно не была проведена оценка значения изменения образа жизни и комплаенса. Кроме того, предшествующая процедуре медикаментозная терапия не всегда была оптимальной: до 11 % пациентов не получали диуретики. Для оценки эффективности РД в обоих исследованиях использовались результаты офисного АД, исходно СМАД было проведено лишь в небольшой группе пациентов в Symplicity HTN-2 [11].

Учитывая данные Symplicity HTN-1 и Symplicity HTN-2, результаты контролируемого рандомизированного исследования Symplicity HTN-3 были неожиданными. В исследование было включено 535 пациентов с резистентной АГ, подвергшихся процедуре РД. В течение шестимесячного периода наблюдения не было выявлено достоверных различий в группе контроля и РД в отношении эффективности метода [12]. Ранее сообщения о низкой эффективности вмешательства были немногочисленными и основывались на малых выборках [13].

Провальные результаты исследования Symplicity HTN-3 потребовали выполнения *post hoc* анализа для выявления предикторов эффективности процедуры. Было установлено, что за период наблюдения около 38–42 % пациентов в обеих группах подверглись коррекции медикаментозной терапии, что затрудняет анализ полученных данных. Тем не менее предикторами эффективности стали показатели офисного САД более 180 мм рт. ст., а также прием антагонистов альдостерона. Среди пациентов, принимающих антагонисты кальциевых каналов, эффективность процедуры была

ниже. Интересен факт, что в подгруппе афроамериканцев также отмечено отсутствие эффекта вмешательства [14]. Известно, что в данной популяции реже встречается повышенная активность ренина плазмы и отмечается низкая эффективность препаратов, модулирующих деятельность РААС [15]. Путем дополнительного анализа также было показано, что эффективность в группе РД связана с методологической составляющей процедуры и коррелировала с объемом вмешательства и количеством аппликаций.

С 2012 года по настоящее время продолжается крупное мультицентровое регистровое исследование Global Symplicity Registry, целью которого является оценка долгосрочной эффективности РД. В 2015 году были опубликованы первые результаты с оценкой данных 998 процедур РД. Период наблюдения составил шесть месяцев. Было выявлено достоверное снижение офисного, домашнего АД, а также среднего АД, по данным СМАД [16].

Исследования Symplicity позволили выявить независимые предикторы положительного ответа на процедуру РД. К ним относятся исходно высокие значения АД, прием антигипертензивных препаратов центрального действия, а также наличие сопутствующих состояний, характеризующихся повышением активности симпатической нервной системы (СНС), таких как ожирение, СД 2-го типа, синдром обструктивного апноэ сна и ХБП [10].

Одним из главных недостатков исследований группы Symplicity, как и ряда других, было отсутствие стандартизированной медикаментозной терапии, а также ее коррекция в течение периода наблюдения. Единственным исследованием, в котором пациенты получали стандартизованную многокомпонентную терапию, явилось рандомизированное контролируемое исследование DENERHTN (2015 г.), в котором была доказана большая эффективность РД в дополнение к медикаментозной терапии при сопоставимой безопасности [17].

С целью нивелирования влияния медикаментозной терапии, оценить вклад которой в антигипертензивное действие метода крайне сложно, R. L. De Jager et al. (2016 г.) изучили результаты РД у пациентов с эссенциальной АГ, не получающих медикаментозную терапию. Было получено достоверное снижение уровня АД по данным СМАД, но авторы отмечают высокую дисперсию антигипертензивного эффекта. Примечательно, что в данном исследовании денервация ПА выполнялась с использованием различных технических средств: катетеров Symplicity flex (Medtronic Inc., США), EnligHTN (St. Jude Medical, США) для радиочастотного (РЧ) воздействия и устройство для ультразвуковой абляции

PARADISE (ReCor Medical, США). Эффективность процедуры не различалась в группах с разным техническим оснащением и не зависела от количества аппликаций [18].

Результаты исследований по сравнению метода РД и медикаментозной терапии противоречивы. Так, J. Rosa et al. (2015 г.), сравнивая результаты РД и интенсификации медикаментозной терапии, в том числе с добавлением спиронолактона, не выявили различий в уровне снижения среднего АД по данным СМАД; при этом оба метода достоверно снижали показатели АД. В группе терапии было выявлено ухудшение почечной функции в виде снижения скорости клубочковой фильтрации за 6-месячный период наблюдения, в группе РД нежелательных явлений не было [19]. В то же время результаты исследования DENERV HTA (2016 г.) по сравнению эффективности РД и добавления спиронолактона к терапии резистентной формы АГ показали преимущество медикаментозной терапии, в связи с чем авторы рекомендуют интенсифицировать терапию до выполнения РД [20].

Значение почек в регуляции уровня АД и гомеостаза в целом в настоящее время не вызывает сомнений [21]. Почечные нервы, формирующие сеть в адвентиции ПА, содержат как афферентные, чувствительные, так и эфферентные нервные волокна. В экспериментах на овцах было наглядно показано, что стимуляция почечных нервов приводит к частотнозависимому повышению среднего АД, снижению ЧСС, почечной вазоконстрикции и снижению перфузии почки. При селективной стимуляции афферентных волокон реализуется эффект повышения АД и снижения ЧСС, в то время как стимуляция эфферентных волокон приводит к спазму почечной артерии, задержке натрия и воды [22]. Метод стимуляции почечных нервов сегодня широко применяется в экспериментальных и клинических исследованиях РД. В исследовании M. R. de Jong et al. (2016 г.) было выявлено, что реакция АД на стимуляцию почечных нервов до и после вмешательства может быть предиктором эффективности процедуры. На группе из 14 пациентов показано, что повышение АД на фоне стимуляции почечных нервов до абляции в среднем составило 50 ± 27 мм рт. ст., после – 13 ± 16 мм рт. ст. Была выявлена сильная корреляционная связь изменения АД на фоне стимуляции со степенью снижения САД и ДАД [23].

D. Hering et al. (2013 г.) наглядно продемонстрировали, что РД приводит к снижению мышечной симпатической активности периферических нервов (МСАПН), которая демонстрирует повышенный симпатический тонус центральной

нервной системы (ЦНС) и часто выявляется у пациентов с резистентной АГ [24]. РД нацелена на устранение как афферентного, так и эфферентного влияния СНС, что неоднократно было продемонстрировано в экспериментах на животных и в ряде клинических исследований. Так, L. C. Booth et al. (2015 г.) в эксперименте на овцах при стимуляции почечных нервов после РД не выявили эффектов активации афферентных или эфферентных волокон, что явилось критерием успешно выполненной процедуры [22].

Данные существующих на сегодняшний день исследований РД не позволяют объективно оценить степень снижения активности СНС с использованием стандартизированного метода.

В качестве методов оценки изменений симпатической активности возможно использование радионуклидных методов оценки ренальных спилловеров норадреналина [25], уровня выделения метанефрина и норметанефрина с мочой или оценку вариабельности сердечного ритма, что является наиболее воспроизводимой методикой [21, 26].

H. Krum с соавт. (2009 г.) представили результаты снижения почечных спилловеров норадреналина на 47 % у 10 пациентов к 14–30-м суткам после вмешательства [8]. В экспериментальной модели на собаках также было продемонстрировано снижение уровня ренальных спилловеров норадреналина на 48 % к 8-й неделе после денервации при снижении среднего АД на 9 мм рт. ст. [27].

В исследованиях Simplicity была выявлена четкая тенденция к увеличению выраженности антигипертензивного эффекта к 12 месяцам после вмешательства [8, 9]. На сегодняшний день механизм этого явления не выявлен. В 2014 году H. Krum et al. опубликовали отдаленные результаты РД за трехлетний период наблюдения: эффект процедуры сохранялся и даже несколько превышал результаты годового периода [28].

Сегодня нет иных данных, позволяющих судить о том, как долго будет сохраняться эффект. С этих позиций актуально изучение процессов анатомической и функциональной реиннервации ПА. В упомянутом ранее исследовании на животных, подвергшихся процедуре РД, через 11 месяцев после вмешательства стимуляция почечных нервов вновь приводила к реализации эффектов симпатической нервной системы, что говорит в пользу реиннервации [29]. Другие экспериментальные исследования на животных, которым выполнялась хирургическая РД, также демонстрируют восстановление функции почечных нервов [30, 31].

Исходя из этих данных, остается неясным механизм долгосрочной эффективности вмешатель-

ства, которая была продемонстрирована в исследовании Symplicity. Однако, несмотря на то что процессы реиннервации на людях малоизучены, известно, что после трансплантации почки ее функциональной реиннервации не происходит [32]. Остается открытым вопрос о влиянии дизайна процедуры, используемого технического оснащения на процессы реиннервации ПА.

В изучении причин провала исследования Symplicity HTN3 большое внимание уделялось погрешностям в отборе пациентов и их периоперационному ведению. Хотя можно предположить, что первостепенную роль имеет дизайн процедуры, целевой участок воздействия и объем наносимого повреждения.

Сеть нервных волокон и симпатических ганглиев неравномерно распределена в сосудистой стенке. Анатомически в большинстве исследований принято выделять проксимальный, средний и дистальный сегменты ПА. Плотность распределения нервных волокон в дистальном сегменте ПА меньше, чем в проксимальном и среднем ($39,6 \pm 16,7$, $39,9 \pm 13,9$ и $33,6 \pm 13,1$ соответственно), однако здесь волокна расположены ближе к просвету артерии ($2,6 \pm 0,77$ мм в дистальном против $4,0 \pm 0,78$ мм в проксимальном сегменте). При этом дорсальные отделы ПА содержат меньше нервных волокон. Также выявлена тенденция к уменьшению представительства афферентных волокон от проксимального сегмента ПА к дистальному с увеличением количества эфферентных [33].

Исследования по изучению параметров абляции и целевого участка почечной артерии демонстрируют противоречивые данные. Эксперименты на животных F. Mahfoud et al. (2015 г.) показали, что хотя увеличение количества аппликаций уменьшает количество аксонов в препаратах ПА и уровень норэпинефрина в почечной паренхиме, не было выявлено достоверного дозозависимого эффекта на изменении этих параметров. В то же время воздействие на дистальный сегмент ПА и ее ветви в большей степени ассоциировано со снижением плотности нервных волокон и уровня норэпинефрина, чем при воздействии на проксимальный сегмент. Воздействие на всем протяжении сосуда и начальных отделов его ветвей характеризовалось максимальным снижением этих показателей [34].

В ряде клинических исследований получена большая эффективность в отношении снижения АД при смещении зоны абляции в дистальный сегмент почечной артерии и проксимальные отделы ее ветвей при сопоставимой безопасности [35]. В других исследованиях сравнение эффек-

тивности денервации проксимального сегмента и полной денервации ПА не показало достоверных различий в отношении эффективности и безопасности [36].

Как правило, наличие добавочных ПА, малый диаметр ПА (менее 4 мм) и длина основного ствола менее 2 см являлись критерием исключения из клинических исследований [8–10]. Таким образом, данные о возможности выполнения вмешательства в этих группах пациентов ограничены.

Недавно M. R. de Jong et al. (2016 г.) опубликовали результаты РД у пациентов с наличием добавочных ПА. Было показано, что ввиду анатомических особенностей их денервация не всегда возможна, в связи с чем процедура носит незавершенный характер. В исследовании до и после РД выполнялась селективная стимуляция почечных нервов с оценкой степени повышения АД. Достоверно доказано, что если до денервации ПА эффект повышения АД в ответ на стимуляцию нервов был сопоставим, то после денервации основного ствола, при стимуляции нервов добавочной ветви эффект повышения АД сохранялся на прежнем уровне [37]. В более ранних исследованиях выполнение односторонней денервации ПА было неэффективно [38].

По данным В. D. Hutchinson et al. (2013 г.), основанным на МСКТ-ангиографии, до 28 % пациентов имеют добавочные ПА. Они расположены в 1,6–1,8 см от устья ПА и имеют диаметр в устье около 0,5 см. Частота встречаемости удвоения ПА достигает 29 %, часто сопровождается другими аномалиями развития почки. При этом в ряде центров принято выполнять денервацию всех доступных денервации ПА, однако опубликованные на этот счет данные ограничены [39].

На сегодняшний день в литературе описано два случая успешной денервации ПА у пациентов с длиной основного ствола почечной артерии менее 2 см [40]. Очевидно, что метод РД неприемлем у пациентов с малым диаметром сосуда ввиду высокой вероятности развития стеноза артерии.

Данные о безопасности РД в исследованиях на животных изучены недостаточно. Первые результаты таких исследований были опубликованы в 2011 году, после регистрации системы Symplicity в Европе. Rippey et al. опубликовали ранее полученные на свиньях результаты РД. Через шесть месяцев после процедуры выявлено развитие выраженного фиброза мышечной оболочки артерии и подлежащей адвентиции от 10 до 25 % [41].

В группе исследований Symplicity методика визуализации почечных артерий с целью выявления их стенозов, формирования аневризм или иных изменений не была стандартизована, поэтому

полученные результаты по безопасности РД до сих пор остаются дискуссионными [8–10]. В исследовании Symplicity HTN-1 18 пациентам на 14–30-е сутки после вмешательства выполнялась ангиография почечных артерий, по результатам которой не было выявлено их патологических изменений, как и через шесть месяцев после процедуры, но уже по данным магнитно-резонансной томографии [8]. По данным промежуточного анализа Global Symplicity Registry с оценкой 998 процедур РД, лишь в одном случае описано развитие стеноза почечной артерии через шесть месяцев после вмешательства [16].

F. Versaci et al. (2014 г.) описали развитие транзиторного спазма ПА непосредственно после выполнения РД. В течение шести месяцев наблюдения выявился обратный ожидаемому эффект от процедуры в виде увеличения уровня АД на фоне формирования стеноза ПА. Эти данные позволяют предположить, что транзиторный спазм артерии может быть следствием повреждения ее мышечного слоя, развитием местной реакции сосудистой стенки и стать предиктором развития стеноза [42].

Большинство исследований не выявили нарушения почечной функции после процедуры как в раннем, так и отдаленном периодах наблюдения [8–10]. Среди интраоперационных осложнений описаны единичные случаи диссекции ПА во время манипуляций, что требовало выполнения стентирования сосуда [8].

В большинстве крупных клинических исследованиях РД выполнялась с использованием монополярного одноэлектродного катетера Symplicity flex, при помощи которого выстраивалась линия повреждения ПА по спирали. Недостатком такого катетера является длительность воздействия. Так, суммарная продолжительность всех аппликаций составляет около 10–15 минут и напрямую зависит от опыта оператора. С этих позиций интересны новые устройства, в том числе предназначенные для «single-shot» абляции. Среди них вызывает интерес технология Vessix Renal Denervation System (Boston Scientific, США). Это единственное на сегодняшний день устройство для биполярной абляции, которое также осуществляет воздействие по спирали за счет особенностей расположения электродов. Вероятное преимущество метода в одномоментном воздействии на всей протяженности ПА, что в настоящее время считается оптимальным дизайном абляции. Примечательна и суммарная продолжительность воздействия, которая составляет 1–2 минуты. В 2015 году опубликованы первые результаты многоцентрового

проспективного исследования REDUCE-HTN. Анализ 144 процедур РД с применением системы Vessix V2 демонстрирует высокий профиль эффективности и безопасности [43].

В 2015 году стартовали исследования устройства Symplicity Spyral. Дизайн исследования подразумевает оценку эффективности и безопасности у пациентов с АГ на антигипертензивной терапии и без нее (SPYRAL HTN-OFF MED и SPYRAL HTN-ON MED).

В 2016 году были представлены результаты первого клинического применения спиртовой абляции почечных нервов с демонстрацией приемлемых показателей эффективности и безопасности вмешательства [44].

A. Karanasos et al. (2015 г.) провели анализ результатов РД, выполненной с использованием пяти различных устройств, среди которых устройства баллонного типа. Ими была выполнена оценка повреждения сосудистой стенки с использованием ангиографии, внутрисосудистого ультразвука, а также оптической когерентной томографии непосредственно после вмешательства. Практически во всех случаях была выявлена травма сосудистой стенки с развитием диссекций, отека и пристеночного тромбообразования. Однако в группе баллонных методов была выявлена большая частота и протяженность диссекций, что обычно было связано с нарушением соотношения баллон/артерия более 1,2, в то время как в группе небаллонных методов было более выражено развитие пристеночных тромбообразований. Таким образом, результаты данного исследования позволяют предположить, что после выполнения вмешательства с целью профилактики тромбоза почечной артерии необходимо назначение антиагрегантов. Сроки назначения и объем назначаемой терапии является предметом дискуссий [45].

Связь между развитием поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний с уровнем АД в настоящее время не вызывает сомнений [1]. Поэтому изучение органопротективных свойств любого нового метода лечения АГ крайне актуально. Хотя количество данных в литературе на этот счет ограничено, ряд исследований доказали влияние РД на улучшение диастолической функции, снижение массы миокарда ЛЖ, а также жесткости артериальной стенки. Данные эффекты имеют патофизиологическое обоснование в виде модуляторного влияния РД на активность автономной нервной системы, а также опосредованного снижения активности РААС [46, 47].

Известно также, что ренальная денервация в большей степени оказывает влияние на офис-

ное АД, повышение АД в дневное время, а также уменьшает эффект «белого халата». Это свидетельствует в пользу устранения ситуационного и физиологического нарастания активности симпатической нервной системы [48].

В проспективном исследовании Мордовина с соавт. (2015 г.) на основании изучения результатов 72 случаев РД также был доказан кардиопротективный эффект процедуры, который выражался в снижении массы миокарда ЛЖ и улучшении показателей его диастолической функции. В ходе анализа авторы установили, что исходные значения толщины стенок ЛЖ (15,0 мм для МЖП и 13,5 для ЗСЛЖ) являются предикторами положительного кардиопротективного эффекта. В данном исследовании также изучалось влияние процедуры на головной мозг. При АГ поражение головного мозга определяется развитием церебральной микроангиопатии, проявляющейся в разрежении микроциркуляторной сети, что ведет к развитию необратимых изменений в тканях мозга, в первую очередь в белом веществе, с постепенным развитием дисциркуляторной энцефалопатии, прогрессирующим деменции. В группе респондеров в данном исследовании отмечена достоверная положительная динамика в виде уменьшения размеров боковых желудочков мозга, субарахноидальных пространств, а также степени периваскулярного лейкоареоза, имеющего важное значение в развитии и прогрессировании энцефалопатии. Также авторы отмечают тенденцию к улучшению этих параметров у нереспондеров. Показано положительное влияние на параметры мозговой гемодинамики и церебральный сосудистый резерв [49].

Гиперактивация симпатической нервной системы оказывает выраженное метаболическое действие, занимая важную роль в развитии инсулинорезистентности [50]. Ренальная денервация оказывает благоприятное влияние на углеводный обмен, снижая уровень базальной гликемии [51]. Данный эффект реализуется независимо от степени снижения АД у больных с сахарным диабетом 2-го типа [52].

Роль автономной нервной системы в процессах аритмогенеза, в частности в инициации и поддержании фибрилляции предсердий, также была экспериментально доказана и определяется влиянием высвобождаемых нейротрансмиттеров на электрофизиологические свойства миокарда [53]. Модуляция вегетативного тонуса может оказывать влияние на процессы аритмогенеза. В работе G. Giannopoulos et al. (2014 г.) было показано влияние моксонидина как мощного симпатолити-

ка центрального действия на эффективность катетерного лечения ФП [54]. Абляция ганглионарных сплетений в дополнение к антральной изоляции легочных вен (АИЛВ) также снижает риск рецидивов ФП. Вероятно, этот же механизм объясняет эффективность РД в дополнении к АИЛВ при лечении ФП [55]. Нельзя отрицать и возможный вклад антигипертензивного действия, а также снижения активности РААС в реализации дополнительных эффектов метода, так как АГ является одним из факторов риска ФП. В исследовании M. Qiu et al. (2016 г.) было показано, что РД способствует лучшей реализации стратегии контроля ЧСС у пациентов с персистирующей формой ФП [56].

Обструктивное апноэ сна часто сопровождается АГ. Гипоксия, возникающая в ночное время, приводит к развитию системной вазоконстрикции на фоне гиперактивации СНС под действием увеличения концентрации углекислого газа в крови. Результаты суточного мониторинга АД (СМАД) в данной ситуации демонстрируют его повышение в ночное время [57]. В данной группе пациентов ренальная денервация также демонстрирует высокую эффективность как в снижении АД, так и в уменьшении степени выраженности апноэ сна на основании данных ряда исследований [58]. Артериальная гипертензия на фоне ХБП имеет крайне сложный генез с участием паракринных механизмов в виде снижения синтеза простаглицина в мезангии почки, гиперактивации симпатической нервной системы и РААС. Все это запускает «порочный» круг с еще большим прогрессированием почечной дисфункции. В ранее выполненных работах было продемонстрировано, что АГ на фоне ХБП характеризуется повышением тонуса симпатической нервной системы [59], что сопровождается повышением сосудистого сопротивления, а двухсторонняя нефрэктомия приводит к существенному снижению АД и периферического сосудистого сопротивления [60].

В большинстве работ по изучению эффективности РД одним из критериев исключения являлось снижение СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² [8–10]. В настоящее время единичные обсервационные исследования демонстрируют высокую эффективность ренальной денервации в группе пациентов, имеющих ХБП 3–4-й стадии, при этом ухудшения почечной функции после процедуры выявлено не было, однако всем пациентам выполнялась профилактика контрастиндуцированной нефропатии [61].

Вазоренальная гипертензия, а также наличие в анамнезе стентирования почечных артерий

явились критериями исключения в большинстве клинических исследований. Тем не менее Hering с соавт. (2012 г.) описали клинический случай успешного выполнения процедуры денервации у пациента, которому ранее выполнялось стентирование почечной артерии по поводу вазоренальной АГ [62].

Исходя из результатов единичных сообщений об эффективности процедуры у пациентов, которым ранее выполнено стентирование почечных артерий без достижения целевых значений АД, F. Mahfoud et al. (2014 г.) в экспериментальной модели на животных была продемонстрирована безопасность процедуры, однако было отмечено, что эффект достигался лишь при выполнении абляции дистальнее ранее установленного стента [63].

Вышеизложенные данные дают основание полагать, что метод РД может быть актуален не только у пациентов с эссенциальной АГ, но и в некоторых случаях вторичных вариантов АГ, без снижения безопасности процедуры.

Мультифакториальный характер эссенциальной АГ, лежащая в ее основе эндотелиальная дисфункция различной степени выраженности не позволяют разработать единых стандартизованных подходов к лечению АГ в целом и ее резистентных форм в частности. До сих пор не найден консенсус между медикаментозной терапией и инвазивными методами коррекции АГ. Также не существует единых критериев отбора пациентов к выполнению РД, как и единого протокола их периоперационного ведения. Тем не менее очевидно модулирующее влияние РД на тонус автономной нервной системы, что определяет не только антигипертензивное действие метода, но и поддержание гомеостаза в целом и требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M., et al. 2013 ESH/ ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press.* 2014; 23: 3–16.
2. Pimenta E., Calhoun D. A. Resistant hypertension: incidence, prevalence and prognosis. *Circulation.* 2012; 125: 1594–1596.
3. Calhoun D. A., Jones D., Textor S., Goff D. C., Murphy T. P., Toto R. D. 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: 1403–1419.
4. Wright J. T., Williamson J. D., Whelton P. K., Snyder J. K., Sink K. M., Rocco M. V. et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *The New England Journal of Medicine.* 2015; 373 (22): 2103–2116.
5. Daugherty S. L., Powers J. D., Magid D. J. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation.* 2012; 125 (13): 1635–1642.
6. Grimson K. S., Orgain E. S., Anderson B., Broome R. A., Longino F. H. Results of treatment of patients with hypertension by total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy, splanchnicectomy and celiac ganglionectomy. *Ann. Surg.* 1949; 129: 850–871.
7. Smithwick R. H., Thompson J. E. Splanchnicectomy for essential hypertension: results in 1,266 cases. *J. Am. Med. Assoc.* 1953; 152: 1501–1504.
8. Krum H., Schlaich M., Whitbourn R., Sobotka P. A., Sadowski J., Bartus K. et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009; 373 (9671): 1275–1281.
9. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 376: 1903–1909.
10. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension.* 2011; 57: 911–917.
11. Persu A., Renkin J., Thijs L., Staessen J. A. Renal Denervation Ultima Ratio or Standard in Treatment-Resistant Hypertension. *Hypertension.* 2012; 60: 596–606.
12. Bhatt D. L., Kandzari D. E., O'Neill W. W., D'Agostino R., Flack J. M., Katzen B. T. et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 1393–1401.
13. Brinkmann J., Heusser K., Schmidt B. M., Menne J., Klein G., Bauersachs J. et al. Catheter-based renal nerve ablation and centrally generated sympathetic activity in difficult-to-control hypertensive patients: prospective case series. *Hypertension.* 2012; 60: 1485–1490.
14. Kandzari D. E., Bhatt D. L., Brar S., Devireddy C. M., Esler M., Fahy M. et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *European Heart Journal.* 2015; 36: 219–227.
15. Thomas F., Scher L., Mahfoud F. Renal nerve ablation after SYMPPLICITY HTN-3: confused at the higher level? *European Heart Journal.* 2014; (35): 1706–1711.
16. Böhm M., Mahfoud F., Ukena C. First report of the Global SYMPPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. *Hypertension.* 2015; 65 (4): 766–774.
17. Azizi M., Sapoval M., Gosse P., Monge M., Bobrie G., Delsart P. et al. Optimum and stepped care standardised anti-hypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 385 (9981): 1957–1965.
18. De Jager R. L., Sanders M. F., Bots M. L. Renal denervation in hypertensive patients not on blood pressure lowering drugs. *Clin. Res. Cardiol.* 2016; 105 (9): 755–762.
19. Rosa J., Widimský P., Toušek P., Petrák O., Čurila K., Waldauf P. et al. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: Six-month results from the prague-15 study. *Hypertension.* 2015; 65 (2): 407–413.
20. Oliveras A., Armario P., Clarà A. Spironolactone versus sympathetic renal denervation to treat true resistant hyper-

tension: Results from the DENERVHTA study - A randomized controlled trial. *Journal of Hypertension*. 2016; 34 (9): 1863–1871.

21. *DiBona G. F.* The sympathetic nervous system and hypertension: recent developments. *Hypertension*. 2004; 43: 147–150.

22. *Booth L. C., Nishi E. E., Yao S. T., Ramchandra R., Lambert G. W., Schlaich M. P.* et al. Reinnervation of renal afferent and efferent nerves at 5.5 and 11 months after catheter-based radio-frequency renal denervation in sheep. *Hypertension*. 2015; 65: 393–400.

23. *de Jong M. R., Adiyaman A., Gal P., Smit J. J., Delnoy P. P., Heeg J. E.* et al. Renal Nerve Stimulation-Induced Blood Pressure Changes Predict Ambulatory Blood Pressure Response After Renal Denervation. *Hypertension*. 2016; 68 (3): 707–714.

24. *Hering D., Lambert E. A., Marusic P., Walton A., Krum H., Lambert G. W.* et al. Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2013; 61: 457–464.

25. *Esler M., Jennings G., Korner B., Blombery P., Sacharias N., Leonard P.* Measurement of total and organ-specific nor-epinephrine kinetics in humans. *Am. J. Physiol.* 1984; 247: 21–28.

26. *Kingwell B. A., Thompson J. M., Kaye D. M., McPherson G. A., Jennings G. L., Esler M. D.* Heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover, and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation and failure. *Circulation*. 1994; 90: 234–240.

27. *Henegar J. R., Zhang Y., De Rama R., Hata C., Hall M. E., Hall J. E.* Catheter-based radiofrequency renal denervation lowers blood pressure in obese hypertensive dogs. *Am. J. Hypertens.* 2014; 27: 1285–1292.

28. *Krum H., Schlaich M. P., Sobotka P. A., Böhm M., Mahfoud F., Rocha-Singh K.* et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet*. 2014; 383 (9917): 622–629.

29. *Booth L. C., Nishi E. E., Yao S. T., Ramchandra R., Lambert G. W., Schlaich M. P.* et al. Reinnervation following catheter-based radio-frequency renal denervation. *Exp. Physiol.* 2015; 100 (5): 485–490.

30. *Kline R. L., Mercer P. F.* Functional reinnervation and development of supersensitivity to NE after renal denervation in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 1980; 238: 353–358.

31. *Mulder J., Hokfelt T., Knuepfer M. M., Kopp U. C.* Renal sensory and sympathetic nerves reinnervate the kidney in a similar time-dependent fashion after renal denervation in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2013; 304: 675–682.

32. *Hansen J. M., Abildgaard U., Fogh-Andersen N., Kanstrup I. L., Bratholm P., Plum I.* et al. The transplanted human kidney does not achieve functional reinnervation. *Clin. Sci. (Lond)*. 1994; 87: 13–20.

33. *Sakakura K., Ladich E., Cheng Q., Otsuka F., Yahagi K., Fowler D. R.* et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64: 635–643.

34. *Mahfoud F., Tunev S., Ewen S., Cremers B., Ruwart J., Schulz-Jander D.* et al. Impact of Lesion Placement on Efficacy and Safety of Catheter-Based Radiofrequency Renal Denervation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 20; 66 (16): 1766–1775.

35. *Баев А. Е., Пекарский С. Е., Мордовин В. Ф., Крылов А. Л., Ситкова Е. С.* Ренальная денервация. Оптимизация техники. Эффективность и безопасность. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2013; 35: 24.

Baev A. E., Pekarskij S. E., Mordovin V. F., Krylov A. L., Sitkova E. S. Renal'naja denervacija. Optimizacija tehniki. Jеfektivnost' i bezopasnost'. Mezhdunarodnyj zhurnal intervencionnoj kardioangiologii. 2013; 35: 24.

36. *Chen W., Ling Z., Du H., Song W., Xu Y., Liu Z.* et al. The effect of two different renal denervation strategies on blood pressure in resistant hypertension: Comparison of full-length versus proximal renal artery ablation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016. DOI: 10.1002/ccd.26594.

37. *de Jong M. R., Hoogerwaard A. F., Gal P., Adiyaman A., Smit J. J., Delnoy P. P.* et al. Persistent Increase in Blood Pressure After Renal Nerve Stimulation in Accessory Renal Arteries After Sympathetic Renal Denervation. *Hypertension*. 2016; 67 (6): 1211–1217.

38. *Vaclavik J., Taborsky M., Richter D.* Unilateral catheter-based renal sympathetic denervation in resistant arterial hypertension shows no blood pressure-lowering effect. *Clin. Exp. Hypertens.* 2013; 35: 192–194.

39. *Hutchinson B. D., Keane D., Dodd J. D.* Renal sympathetic denervation: MDCT evaluation of the renal arteries. *Am. J. Roentgenol.* 2013; 201 (2): 342–346. DOI: 10.2214/AJR.12.8560.

40. *Pua U., Tang A. A., Ooi Y. W., Ho H. H., Ong P. J.* Safety and Feasibility of Renal Sympathetic Denervation in Patients With Insufficient Renal Artery Length. *Vasc. Endovascular Surg.* 2016; 50 (1): 63–67. DOI: 10.1177/1538574416629564.

41. *Rippy M. K., Zarins D., Barman N. C., Wu A., Duncan K. L., Zarins C. K.* Catheter-based renal sympathetic denervation: chronic preclinical evidence for renal artery safety. *Clin. Res. Cardiol.* 2011; 100: 1095–1101.

42. *Versaci F., Trivisonno A., Olivieri C., Magri G., Caranci F., Prati F.* Is an Abnormal Vascular Response After Renal Sympathetic Denervation Predictive of Permanent Damage?: An Unusual Case of Late Renal Artery Stenosis After Energy Delivery. *J. Endovasc. Ther.* 2014; 21: 191–196.

43. *Sievert H., Schofer J., Ormiston J., Hoppe U. C., Meredith I. T., Walters D. L.* et al. Renal denervation with a percutaneous bipolar radiofrequency balloon catheter in patients with resistant hypertension: 6-month results from the REDUCE-HTN clinical study. *EuroIntervention*. 2015; 10 (10): 1213–1220. DOI: 10.4244/EIJY14M12_01.

44. *Fischell T. A., Ebner A., Gallo S., Ikeno F., Minarsch L., Vega F.* et al. Transcatheter Alcohol-Mediated Perivascular Renal Denervation With the Peregrine System: First-in-Human Experience. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2016; 9 (6): 589–598. DOI: 10.1016/j.jcin. 2015.11.041.jcin.

45. *Karanasos A. L., Van Mieghem N. L., Bergmann M. W., Hartman E., Ligthart J., van der Heide E.* et al. Multimodality Intra-Arterial Imaging Assessment of the Vascular Trauma Induced by Balloon-Based and Nonballoon-Based Renal Denervation Systems. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2015; 8 (7): 002474. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002474.

46. *Brandt M. C., Mahfoud F., Reda S., Schirmer S. H., Erdmann E., Böhm M.* et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59: 901–909. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.034.

47. Mortensen K., Franzen K., Himmel F., Bode F., Schunkert H., Weil J. et al. Catheter-based renal sympathetic denervation improves central hemodynamics and arterial stiffness: a pilot study. *J. Clin. Hypertens.* (Greenwich). 2012; 14: 861–870. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2012.00704.
48. Doumas M., Anyfanti P., Bakris G. Should ambulatory blood pressure monitoring be mandatory for future studies in resistant hypertension: a perspective. *J. Hypertens.* 2012; 30 (5): 874–876.
49. Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Семке Г. В., Рипп Т. М., Фальковская А. Ю., Ситкова Е. С. и др. Использование современных медицинских технологий для диагностики и лечения больных артериальной гипертонией. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. 2015; 30 (2): 29–35.
- Mordovin V. F., Pekariskij S. E., Semke G. V., Ripp T. M., Fal'kovskaja A. Ju., Sitkova E. S. i dr. Ispol'zovanie sovremennykh medicinskih tehnologij dlja diagnostiki i lechenija bol'nyh arterial'noj gipertoniej. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Tomsk)*. 2015; 30 (2): 29–35.
50. Huggett R. J., Scott E. M., Gilbey S. G., Stoker J. B., Mackintosh A. F., Mary D. A. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation*. 2003; 108 (25): 3097–3101.
51. Mahfoud F., Schlaich M., Kindermann I., Ukena C., Cremers B., Brandt M. C. et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension. *Pilot Study. Circulation*. 2011; 123 (18): 1940–1946.
52. Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Баев А. Е., Семке Г. В., Рипп Т. М. Дополнительные благоприятные эффекты симпатической денервации почек при лечении резистентной артериальной гипертонии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Артериальная гипертония*. 2014; 20 (2): 107–112.
- Fal'kovskaja A. Ju., Mordovin V. F., Pekariskij S. E., Baev A. E., Semke G. V., Ripp T. M. Dopolnitel'nye blagoprijatnye jeffekty simpaticheskoj denervacii почек pri lechenii rezistentnoj arterial'noj gipertenzii u bol'nyh saharным диабетом 2-go tipaju. *Arterial'naja gipertenzija*. 2014; 20 (2): 107–112.
53. Schauerte P., Scherlag B. J., Patterson E., Scherlag M. A., Matsudaria K., Nakagawa H. et al. Focal atrial fibrillation: experimental evidence for a pathophysiologic role of the autonomic nervous system. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2001; 12: 592–599.
54. Giannopoulos G., Kossyvakis K., Efremidis M. Central Sympathetic Inhibition to Reduce Postablation Atrial Fibrillation Recurrences in Hypertensive Patients A Randomized, Controlled Study. *Circulation*. 2014; 130 (16): 1346–1352. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010999.
55. Pokushalov E., Romanov A., Corbucci G., Artyomenko S., Baranova V., Turov A. 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: 1163–1170.
56. Qiu M., Shan Q., Chen C., Geng J., Guo J., Zhou X. et al. Renal sympathetic denervation improves rate control in patients with symptomatic persistent atrial fibrillation and hypertension. *Acta Cardiol.* 2016; 71 (1): 67–73. DOI: 10.2143/AC.71.1.3132100.
57. Parati G., Lombardi C., Hedner J., Bonsignore M. R. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendation by European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J. Hypertens.* 2012; 30: 633–646.
58. Mahfoud F., Linz D., Mancina G., Narkiewicz K., Ruilope L. M., Schlaich M. P. et al. Renal artery denervation for treatment of hypertensive patients with or without obstructive sleep apnea and resistant hypertension: Results from Global Symplisity Registry. *J. Hypertens.* 2015. DOI: 10.1097/01.hjh.0000467640.39623.b2.
59. Converse R. L., Jacobsen T. N., Toto R. D., Jost C. M., Cosentino F., Fouad-Tarazi F. et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1912–1918.
60. De Beus E., De Jager R., Joles J. A., Grassi G., Blankestijn P. J. Sympathetic activation secondary to chronic kidney disease: therapeutic target for renal denervation? *J. Hypertens.* 2014; 32 (9): 1751–1761. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000210.
61. Hering D., Mahfoud F., Walton A. S., Krum H., Lambert G. W., Lambert E. A. et al. Renal denervation in moderate to severe CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23: 1250–1257. DOI: 10.1681/ASN.2011111062.
62. Hering D., Walton A., Krum H. et al. Renal nerve ablation reduces blood pressure in a patient with renovascular hypertension resistant to drug and revascularisation therapies. *Int. J. Cardiol.* 2012; 159: 35–36.
63. Mahfoud F., Tunev S., Ruwart J., Schulz-Jander D., Cremers B., Linz D. et al. Efficacy and safety of catheter-based radiofrequency renal denervation in stented renal arteries. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2014; 7 (6): 813–820.

Статья поступила 12.09.2016

Для корреспонденции:
Мамчур Сергей Евгеньевич
 Адрес: 650002, Кемерово,
 Сосновый бульвар, 6
 Тел.: 8 (3842) 64-35-38
 E-mail: mamchse@kemcardio.ru

For correspondence:
Mamchur Sergey
 Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,
 650002, Russian Federation
 Tel.: +7 (3842) 64-35-38
 E-mail: mamchse@kemcardio.ru