

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.073

Результаты длительного проспективного наблюдения пациентов с резистентной артериальной гипертензией, прошедших процедуру радиочастотной абляции симпатических почечных нервов

М. В. Ионов¹, И. В. Емельянов¹, Ю. С. Юдина¹,
С. А. Панарина¹, Д. А. Зверев¹, Н. Г. Авдонина¹,
Н. Э. Звартау^{1,2}, А. О. Конради^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики» (Университет ИТМО), Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ионов Михаил Васильевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8(812)703–37–56.
E-mail: ionov_mv@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
29.12.20 и принята к печати 03.02.21.

Резюме

Радиочастотная абляция симпатических почечных нервов (ренальная денервация (РД)) — один из наиболее известных подходов инвазивного лечения трудно контролируемой артериальной гипертензии (АГ). Краткосрочная эффективность РД была показана в ряде рандомизированных исследований, но до сих пор остается предметом дискуссий, тогда как отдаленные эффекты изучены недостаточно. **Цель** настоящего исследования состояла в оценке течения заболевания, регистрации отдаленных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и иных исходов, а также эффективности и объема антигипертензивной терапии (АГТ) при длительном наблюдении пациентов с резистентной АГ, прошедших процедуру двухсторонней РД. **Материалы и методы.** В исследование были включены 22 пациента с истинно резистентной АГ (медиана возраста 57 лет, 9 мужчин), которым в период с 2012–2015 годов была выполнена РД в экспертном центре. Проводилась базовая и динамическая (через 1 год и через ≥ 5 лет) оценка клинико-лабораторных и антропометрических характеристик, регистрировались объем и детальный характер принимаемой АГТ, а также отдаленные ССО и иные клинические исходы. Во всех точках было проведено анкетирование пациентов с опросником EQ-5D для определения базового качества жизни (КЖ) и его динамики. Был выполнен подгрупповой анализ в зависимости от достижения целевого артериального давления (АД) и случившихся ССО. Множественная линейная регрессия была использована для поиска возможных предикторов эффективности РД. **Результаты.** Через 12 месяцев после РД наблюдалось значимое и устойчивое снижение офисного АД (ОАД) и 24-часового систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) по сравнению с исходными показателями ($\Delta -24$ и -2 мм рт. ст., $p < 0,005$; $\Delta -10$ и -7 мм рт. ст., $p < 0,05$ соответственно). У 7 пациентов было зафиксировано целевое офисное САД, а 12 пациентов считались «респондерами» (снижение САД более чем на 10 мм рт. ст.). В точке отдаленного наблюдения ОАД оставалось значительно ниже исходного, но не отличалось от 12-месячных результатов ($\Delta -1$ и -5 мм рт. ст., $p > 0,05$). Через 5 лет и более 10 пациентов находились в целевом диапазоне САД и 14 могли быть признаны респондерами на вмешательство. Из всех включенных в регрессионную

модель ковариат причинно-следственная связь изменения офисного САД была найдена только для его исходного показателя ($\beta -0,6$, $p = 0,02$). На всех этапах наблюдения не было отмечено отличий в объеме и отдельных паттернах назначенной АГТ (4,4; 4,1 и 4,1 препарата, $p = 0,41$). В течение срока наблюдения произошло 10 сердечно-сосудистых событий, и у 5 пациентов документирован тот или иной онкологический процесс; летальных исходов не было. Уровень КЖ стал значительно выше спустя 1 год после РД (+9,7 балла, $p = 0,01$), однако с течением времени наблюдались отрицательная динамика и возвращение балльной оценки КЖ к исходной, при этом ассоциации динамики АД с изменениями КЖ как через 1, так и через 5 и более лет найдено не было. **Заключение.** Процедура РД вызывает выраженный и продленный клинический эффект у пациентов с резистентной АГ в течение 5 и более лет, который не сопровождается интенсификацией АГТ. При этом КЖ, имея первоначально позитивную динамику, при длительном наблюдении не улучшается, что может быть связано с развивающимися ССО. Единственным предиктором непосредственного и отдаленного эффекта является исходный уровень офисного САД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, резистентная артериальная гипертензия, ренальная денервация, антигипертензивная терапия, качество жизни, длительное наблюдение, сердечно-сосудистые осложнения, исходы

Для цитирования: Ионов М. В., Емельянов И. В., Юдина Ю. С., Панарина С. А., Зверев Д. А., Авдонина Н. Г., Звартану Н. Э., Конради А. О. Результаты длительного проспективного наблюдения пациентов с резистентной артериальной гипертензией, прошедших процедуру радиочастотной абляции симпатических почечных нервов. Артериальная гипертензия. 2021;27(3):318–332. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-318-332

Renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. Results of long-term prospective follow-up

M. V. Ionov¹, I. V. Emelyanov¹, Yu. S. Yudina¹,
S. A. Panarina¹, D. A. Zverev¹, N. G. Avdonina¹,
N. E. Zvartau^{1,2}, A. O. Konradi^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² ITMO University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Mikhail V. Ionov,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratova street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: 8(812)702–37–56.
E-mail: ionov_mv@almazovcentre.ru

Received 29 December 2020;
accepted 3 February 2021.

Abstract

Objective. Renal sympathetic denervation (RDN) is one of the invasive treatment options for the patients with hypertension (HTN) who are resistant to antihypertensive therapy (AHT). The short-term efficacy of RDN has been proven in a number of randomized clinical trials, but remains controversial, the data on its long-term efficacy are limited. **The aim** of our study was to evaluate the natural course of HTN, to assess long-term major adverse cardiovascular events (MACE) and other outcomes, as well as AHT efficacy and its features in patients with resistant HTN after bilateral RDN during extended prospective follow-up. **Design and methods.** We included 22 patients with truly resistant HTN (median 57 y.o., 9 males), in whom RDN was performed during 2012–2015 in the clinical center of excellence. We assessed initial and further (after 1 year and after ≥ 5 years) clinical, laboratory and anthropometric parameters, as well as detailed AHT history. Long-term MACE and other

clinically significant outcomes were recorded. At baseline and follow-up, the quality of life (QoL) was determined with the use of EQ-5D questionnaire at all time points. Multiple linear regression was used to find possible predictors of the efficacy of RDN. **Results.** A significant and sustained drop in office and ambulatory systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) was observed at 12 months after RDN compared to baseline values ($\Delta -24$ and -12 mm Hg, $p < 0,005$; $\Delta -10$ and -7 mm Hg, $p < 0,05$, respectively). There were 7 patients with office SBP on-target, and 12 patients were considered responders (Δ SBP > 10 mm Hg). These numbers increased to 10 and 14 patients after ≥ 5 years after RDN. A causal relationship between changes in office SBP was found only for the baseline SBP ($\beta -0,6$, $p = 0,02$). No differences in the number of medications were noted during follow-up (4,4; 4,1 and 4,1 drugs, $p = 0,41$). During the follow-up 10 MACE occurred and 5 patients were diagnosed with various types of cancer; there were no fatal outcomes. The QoL significantly improved a year after RDN (+9,7 points, $p = 0,01$), however, a negative trend was observed in the next 5 years with return to reference level. No association was observed between BP and QoL changes at two timepoints. **Conclusions.** The RDN shows a pronounced clinical effect in patients with resistant HTN up to 5 years, and is not accompanied by an AHT intensification, but is not associated with QoL changes. The initial positive trend for QoL completely harked back after 5 years which may be associated with the development of MACE. The only predictor of RDN positive effect is baseline SBP level.

Key words: hypertension, resistant hypertension, renal denervation, antihypertensive therapy, quality of life, long-term follow-up, major adverse cardiovascular events, outcomes

For citation: Ionov MV, Emelyanov IV, Yudina YuS, Panarina SA, Zverev DA, Avdonina NG, Zvartau NE, Konradi AO. Renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. Results of long-term prospective follow-up. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(3)10.18705/1607-419X-2021-27-3-318-332

Введение

Актуальные эпидемиологические данные свидетельствуют о продолжающемся увеличении численности лиц со стабильно повышенным артериальным давлением (АД) во всем мире, что позволяет говорить об артериальной гипертензии (АГ) как о крупнейшей эпидемии из когда-либо известных человечеству [1]. По прогнозам экспертов, общее количество пациентов с АГ достигнет 1,5 миллиардов к 2025 году и уже на данный момент превышает 1 миллиард. Немалая часть (вплоть до 30%) подобных больных, несмотря на проводимые лечебные вмешательства, не достигает целевых значений АД, относясь к категории резистентных к антигипертензивной терапии (АГТ) [2, 3].

Резистентная АГ, даже по сравнению с неконтролируемой стабильной АГ (так называемой *sustained hypertension*), ассоциирована со значительным ухудшением прогноза, кратным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности. Большие надежды в отношении преодоления резистентности к АГТ были связаны с внедрением процедуры симпатической денервации почечных артерий (с помощью радиочастотной или ультразвуковой энергии, а также местного введения лекарственных препаратов), которая все шире применяется для лечения АГ [4].

На сегодняшний день наиболее распространенной и изученной остается технология радиочастотной абляции симпатических почечных нервов (ренальная денервация (РД)), хотя результаты

проведенных исследований отнюдь не однозначны [5]. Изначальный оптимизм экспертов и сообщества специалистов [6] сменился таким же глубоким разочарованием после опубликования результатов рандомизированного исследования (РКИ) Symplicity HTN-3 (Renal Denervation in Patients with Uncontrolled Hypertension), не продемонстрировавшего преимуществ РД перед sham-процедурой спустя 6 месяцев в отношении снижения среднесуточного систолического АД (САД) [7]. Тщательный анализ причин столь серьезных разногласий в результатах первых двух поколений исследований с третьим поставил перед исследователями ряд вопросов, касающихся дизайна исследований (в том числе более пристальной оценки приверженности к АГТ, необходимости sham-контроля), перипроцедурных аспектов (к примеру, недостаточная компетентность операторов в отдельных научно-клинических центрах), технических несовершенств систем для РД, не обеспечивающих полноценной абляции [8, 9].

Выводы, сделанные экспертами, положили начало новой эре РКИ, в которых основной упор был сделан на реформирование критериев и процессов отбора и включения пациентов, использование многополюсных электродов минимального размера для обеспечения дистальных воздействий (SPYRAL HTN OFF-MED Pivotal, SPYRAL HTN ON-MED).

В литературе широко представлены только непосредственные и чуть более отдаленные результаты РД на протяжении 6–12 месяцев наблюдения [10–12]. В некоторых работах описаны клинические

результаты более отдаленных сроков (24–36 месяцев) [13–15]. Однако исследователи в подавляющем большинстве случаев сообщают о гемодинамических параметрах эффективности, зачастую не акцентируются на субъективных показателях (качество жизни (КЖ), связанное со здоровьем) и на отдаленных «жестких» конечных точках, хотя в новой парадигме ценностно-ориентированного здравоохранения именно эти результаты представляют особенный интерес [16].

На современном этапе опубликованные результаты метаанализа 6 РКИ [17] рекомендуют использование РД как важного лечебного вмешательства, но только для научных целей в рамках клинических исследований, хотя и широкомасштабных [18].

Цель настоящего исследования состоит в оценке течения заболевания, регистрации долгосрочных сердечно-сосудистых и иных исходов, а также эффективности и объема АГТ при длительном наблюдении пациентов с резистентной АГ, прошедших процедуру двухсторонней РД.

Материалы и методы

Исследование характеризовалось как открытое проспективное в одном исследовательском центре.

Отбор в исследование проводился среди пациентов с предполагаемой резистентной АГ в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в 2012–2015 годах на основании критериев включения/невключения, основными из которых являлись: возраст от 20 до 65 лет; подтвержденная истинная резистентная АГ (САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст., несмотря на прием ≥ 3 антигипертензивных препаратов (АГП) в адекватных дозах, включая диуретик; исключенные вторичные формы АГ); отсутствие хронической болезни почек С3б градации и выше; анатомические особенности почечного артериального русла, позволяющие провести процедуру РД; отсутствие значимой сопутствующей патологии (в особенности значимые сердечно-сосудистые заболевания, активный онкологический процесс любой локализации в предшествующие 5 лет, системные заболевания соединительной ткани).

На начальном этапе (до проведения процедуры РД) проводился сбор анамнеза, регистрировались сопутствующие заболевания, проходило клинко-лабораторное исследование: измерение «офисного» (клинического) АД (ОАД) в соответствии с актуальными на тот момент клиническими Рекомендациями Европейского общества кардиологов/Европейского общества специалистов по АГ [19] и частоты сердечных сокращений валидированным прибором

Omron M3 Expert (Omron HealthCare, Kyoto, Япония); выполнение суточного мониторинга АД с помощью прибора SpaceLabs Medical (SpaceLabs HealthCare, Snoqualmie, WA, США) по стандартной методике [20]; определение уровня глюкозы в цельной венозной крови, общего холестерина, креатинина сыворотки крови с определением расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) по формуле СКД-EPI 2009 года. Пациентам предлагался к заполнению базовый опросник по КЖ, связанному со здоровьем, — EuroQoL-5D-5L (EQ-5D) на русском языке [21].

Процедурные аспекты выполнения РД были подробно описаны ранее [22]. Вкратце, после проведения контрольной рентгеновской ангиографии почечных артерий, с доступом через бедренную артерию, однополюсный катетер для РД (Symplicity, Medtronic Inc., Mountain View, Канада) с помощью интродьюсера поочередно вводился в почечные артерии для выполнения воздействий мощностью энергии 8 Вт от дистальной части (бифуркация почечной артерии) к проксимальной (устье почечной артерии) по спирали, с пространственным шагом 5 мм под контролем температурного режима (целевой диапазон температуры на конце электрода 40–75 °C). В каждой почечной артерии было выполнено максимум 8 аппликаций для обеспечения полного разрушения нервных сплетений в адвентициальной оболочке сосуда. Средняя длительность процедуры РД и время флуороскопии составляли 40 (35; 45) минут. После проведения процедуры РД пациенты наблюдались в профильном (кардиологическом) отделении на протяжении в среднем 3 (2; 5) суток, затем были выписаны с рекомендациями по дальнейшему приему АГТ.

Спустя 12 месяцев пациенты приглашались на повторный визит, в рамках которого было проведено клинко-лабораторное обследование в прежнем объеме. Учитывалась принимаемая АГТ, при необходимости терапия корректировалась врачом-исследователем после совместного обсуждения с пациентом.

Третий этап был выполнен в 2020 году после наступления 5 лет с момента выполнения РД последнему из включенных пациентов (2015). Данный этап выполнялся в виде телемедицинского взаимодействия между врачом-исследователем и пациентом с помощью телефонного опроса, получение медицинской документации в электронном виде за прошедший период времени выполнялось с помощью разработанной ранее телемедицинской платформы [16]. Регистрировалась следующая информация: показатели последнего ОАД при последнем очном обращении пациента в любое лечебно-профилактическое учреждение, произошедшие сердечно-сосу-

дистые события (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения, фибрилляция предсердий, клинические проявления периферического атеросклероза, за исключением атеросклероза брахиоцефальных артерий). Также протоколировались диагностированные вновь возникшие онкологические заболевания с их локализацией.

Приверженность к проводимой АГТ на каждом визите оценивалась на основании стандартных бесед, проводимых с пациентами.

Статистический анализ

Количественные переменные были представлены в виде среднего и среднеквадратичного отклонения, медианы с межквартильным размахом или с крайними (минимальными и максимальными) значениями. Распределение количественных показателей оценивалось Z-тестом Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения различия средних количественных показателей были рассчитаны с помощью t-теста Стьюдента между группами и внутри групп. В случае ненормального распределения применялись методы непараметрической статистики с оценкой различий по U-критерию Манна–Уитни. Для оценки различий количественных показателей для связанных выборок в более чем двух временных точках использовался критерий Фридмана и W-Кендалла.

Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений без процентного выражения в связи с небольшим объемом выборки. Сравнение между группами и внутри групп выполнялись с помощью χ^2 -теста. Изменения в классовом распределении препаратов между начальным визитом и спустя длительный период наблюдения оценивались с помощью теста Мак-Немара. Пропущенные значения исключались.

Анализ множественной линейной регрессии был проведен для оценки независимости снижения офисного САД через 12 месяцев и через ≥ 5 лет. Следующие базовые характеристики (ковариаты) включались в регрессионную модель: пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), исходный уровень офисного САД, наличие/отсутствие сахарного диабета и дислипидемии, исходный объем АГТ. Для включения в модель рассматривались только ковариаты с уровнем значимости $p < 0,2$. Множественные предикторы эффективности процедуры РД определялись из ковариат методом пошагового отбора с уровнем значимости вхождения/нахождения 0,1/0,1.

Двухсторонний критерий статистической значимости различий был установлен на уровне $p < 0,05$. Все этапы статистической обработки данных были

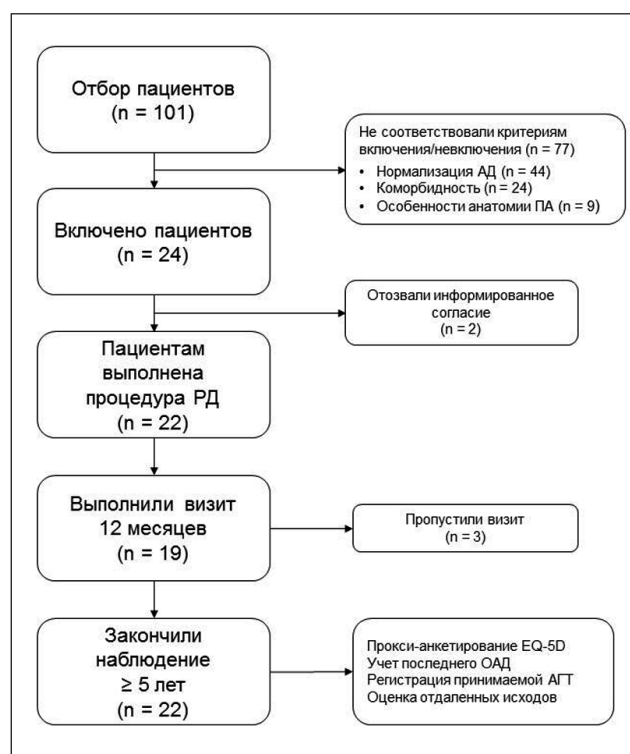
проведены с использованием программного пакета SPSS Statistics ver. 23.0 (IBM Corp., Armonk, США).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации (пересмотр 2013 года). Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Отбор в исследование был проведен среди 101 пациента. В процессе отбора были исключены 77 пациентов по различным причинам (рис. 1), основными из которых были нормализация АД после предварительной коррекции АГТ, анатомические особенности развития почечных артерий, значимая сопутствующая патология (табл. 1).

Рисунок 1. Ход исследования



Примечание: РД — ренальная денервация; АД — артериальное давление; ПА — почечные артерии; ОАД — офисное артериальное давление; АГТ — антигипертензивная терапия.

Средняя продолжительность периода отбора составила в среднем 8 ± 2 недели. В активную часть исследования были включены 24 пациента, двое из которых до вмешательства отказались от информированного согласия. Оставшимся 22 пациентам (медиана возраста составила 57 лет, 9 из них — мужчины) в период с 2012 по 2015 годы была выполнена про-

Таблица 1

БАЗОВАЯ КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Параметр	Показатель
Возраст, годы (Me, Q ₁ ; Q ₃)	57 (51; 65)
Мужской пол, n	9
Длительность течения АГ на момент РД, годы (Me, Q ₁ ; Q ₃)	21 (13; 30)
Сахарный диабет 2-го типа, n	7
Дислипидемия, n	20
Ожирение, n	11
ИМТ, кг/м ²	30,7 ± 4,8
оСАД, мм рт. ст.	165 ± 23
оДАД, мм рт. ст.	95 ± 19
ЧСС, уд/мин	74 ± 11
24-ч САД, мм рт. ст.	157 ± 20
24-ч ДАД, мм рт. ст.	91 ± 17
Дневное САД, мм рт. ст.	161 ± 19
Дневное ДАД, мм рт. ст.	95 ± 17
Ночное САД, мм рт. ст.	148 ± 24
Ночное ДАД, мм рт. ст.	77 ± 24
EQ-5D, баллы из 100	66 ± 19
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	79,3 ± 24,5
рСКФ (по формуле СКD-EPI), мл/мин/1,73 м ²	85,1 ± 17,8
Глюкоза венозной крови натощак, ммоль/л	6,2 ± 1,0
Общий холестерин сыворотки, ммоль/л	5,4 ± 1,1
<i>АГТ</i>	
Количество АГП, n (Me, min-max)	4,4 (3–7)
Ингибиторы АПФ, n	9
Блокаторы рецепторов ангиотензина II, n	11
Диуретики, n	20
β-адреноблокаторы, n	16
Блокаторы медленных кальциевых каналов, n	19
Препараты центрального действия, n	13
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n	3
α-1 адреноблокаторы, n	5
Вазодилататоры, n	1
Сопутствующая терапия	
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), n	11
Ацетилсалициловая кислота, n	16

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; РД — ренальная денервация; ИМТ — индекс массы тела; (о)САД — офисное систолическое артериальное давление; (о)ДАД — офисное диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; АГТ — антигипертензивная терапия; АГП — антигипертензивный препарат; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент. Переменная «возраст» представлена в виде Me с межквартильным размахом, количество антигипертензивных препаратов в виде Me и крайних значений. Остальные показатели представлены как M ± SD.

цедура РД по описанной выше методике. Периоперационный период протекал у всех пациентов благоприятно и без серьезных осложнений. Не было зарегистрировано ни одного эпизода диссекции стенки почечной артерии и/или контраст-индуцированного острого повреждения почек. Редкие нежелательные явления относились к формированию подкожной гематомы в области бедренно-паховой складки (место пункции бедренной артерии); эти явления разрешились без дополнительных вмешательств.

Все пациенты при выписке получали рекомендации по приему АГТ, соответствующей начальному варианту визита включения. В среднем пациенты получали 4,4 АГП (от 3 до 7); 20 больных принимали тот или иной ингибитор РААС, 19 пациентов получали диуретическую терапию тиазидными/тиазидоподобными или петлевыми препаратами. Трое пациентов на момент включения не получали диуретическую терапию по причине ее неудовлетворительной субъективной переносимости и сопутствующего сахарного диабета без достижения це-

ИЗМЕНЕНИЯ В ХАРАКТЕРЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ В ПРОЦЕССЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Параметр	Исходно (n = 22)	Через 12 месяцев (n = 19)	Длительное наблюдение (n = 22)	p-значение
Количество АГП (Ме, Min-Max)	4,4 (3–7)	4,1 (2–7)	4,1 (1–6)	0,409
АГТ соответствовала принципам оптимальной медикаментозной терапии, n	13	14	14	0,774
Ингибиторы АПФ, n	9	10	5	0,289
Блокаторы рецепторов ангиотензина II, n	11	6	15	0,125
Получают максимальные дозы иРААС, n	13	9	10	0,453
Тиазидные диуретики, n	14	11	13	0,739
Петлевые диуретики, n	5	7	4	0,705
β -адреноблокаторы, n	16	13	14	0,625
Блокаторы медленных кальциевых каналов, n	19	17	18	0,987
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n	3	1	5	0,625
Препараты центрального действия, n	13	10	11	0,934
α -1 адреноблокаторы, n	5	1	2	0,453
Вазодилататоры, n	1	2	1	1,00
<i>Сопутствующая терапия</i>				
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), n	11	13	11	1,00
Ацетилсалициловая кислота, n	16	17	11	0,344

Примечание: АГП — антигипертензивные препараты; АГТ — антигипертензивная терапия; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; иРААС — ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Указанные уровни различий между базовой оценкой и длительным периодом наблюдения оценены с помощью теста Мак-Немара (категориальные переменные), а также с помощью t-теста Стьюдента для количественных показателей.

левого уровня гликированного гемоглобина. У этих пациентов диуретическая терапия была замещена максимально переносимыми дозами препаратов центрального действия или α 1-адреноблокаторов, или периферических вазодилататоров.

В течение первых 12 месяцев было зарегистрировано значимое снижение офисных показателей САД и ДАД (–24 мм рт. ст. 95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) –7; –12], $p = 0,001$ и –12 мм рт. ст. 95 % ДИ [–19; –4], $p = 0,004$ соответственно). Столь же выраженно снизились и среднесуточные показатели САД и ДАД (–10 мм рт. ст. 95 % ДИ [–19; –1], $p = 0,033$ и –7 мм рт. ст. 95 % ДИ [–14; –0,5], $p = 0,038$ соответственно). Через 12 месяцев после выполнения РД 7 пациентов достигли целевого уровня офисного САД (< 140 мм рт. ст.), и у 4 из них уровень офисного САД находился ниже отметки 130 мм рт. ст. Тем не менее количество «респондеров» (значимый клинический ответ на процедуру РД, обозначавшийся как снижение офисного САД на > 10 мм рт. ст.) к концу 1-го года составило 12 пациентов. Показатели ИМТ, рСКФ спустя 12 месяцев значимо не отличались от исходных (–0,3 кг/м² 95 % ДИ [–0,9; 0,4], $p = 0,39$ и –5,6 мл/мин/1,73 м² 95 % ДИ [–15,7; 4,4], $p = 0,25$ соответственно). Спустя 1 год не было отмечено значитель-

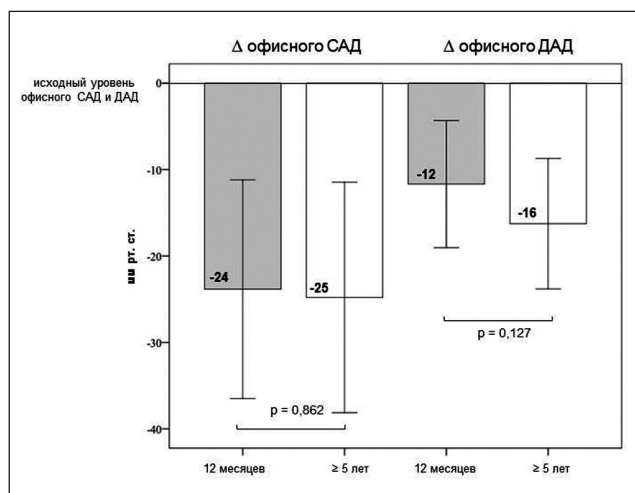
ного снижения как количества принимаемых АГП, так и характера лечения (табл. 2). После анализа заполнения опросника EQ-5D было зарегистрировано заметное повышение уровня КЖ через год по сравнению с исходным (+9,7 баллов 95 % ДИ [1,7; 17,7], $p = 0,01$). Корреляционный анализ не выявил связи между динамикой офисного САД и изменениями КЖ ($p = 0,46$).

Первому пациенту процедура РД была выполнена в 2012 году, последнее оперативное вмешательство датируется октябрём 2015 года. Таким образом, медиана длительности долгосрочного наблюдения пациентов составила 6 лет (от 5 до 8 лет).

В точке отсроченного наблюдения (5 лет и более) по сравнению с исходными показателями ($n = 22$) средние уровни офисного САД и ДАД оставались заметно ниже. Однако, по сравнению с достигнутыми через 12 месяцев показателями ($n = 19$), в долгосрочной перспективе офисные значения САД и ДАД не изменились (–1 мм рт. ст., 95 % ДИ [–12; 11], $p = 0,862$ и –5 мм рт. ст., 95 % ДИ [–11; 1], $p = 0,127$ соответственно) (рис. 2). Гендерных различий в достижении целевых показателей офисного САД также не наблюдалось ($p = 0,436$).

По данным повторного офисного измерения АД было отмечено, что 10 пациентов достигли целевого

Рисунок 2. Динамика снижения офисных показателей артериального давления после процедуры ренальной денервации



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление. Показатели систолического и диастолического артериального давления статистически значимо отличаются от изначальных уровней ($p < 0,05$ для всех групп сравнения).

САД (< 140 мм рт. ст.) и у 5 из них уровень давления находился в пределах второго рекомендуемого целевого диапазона (< 130 мм рт. ст.). Среди прошедших РД 14 пациентов признаны «респондерами», так как снижение офисного САД превышало 10 мм рт. ст., в 8 остальных случаях АД заметно не снизилось.

Спустя 12 месяцев и через 5 лет не было отмечено значимого изменения количества назначенных АГП (4,1 в обеих временных точках, $p > 0,05$); характер принимаемого лечения, касающегося частоты приема ингибиторов РААС, соответствия оптимальной медикаментозной терапии или приема диуретиков, также не изменился. Лишь двое пациентов

на момент контрольного дистанционного контакта сообщили о приеме 2 и менее АГП (у 1 пациента зарегистрирован «жесткий» контроль офисного САД, 1 пациент самостоятельно сократил количество принимаемых АГП).

В точке отсроченного наблюдения уровень КЖ (по данным прокси-анкетирования) значимо не отличался от базового ($-3,8$ балла 95 % ДИ $[-14,0; 6,5]$, $p = 0,37$), но наблюдалось очевидное его снижение по сравнению с данными точки 12 месяцев ($-13,8$ балла 95 % ДИ $[-25,0; -2,7]$, $p = 0,02$). Кроме того, вновь не было обнаружено какой-либо ассоциации между динамикой КЖ и снижением САД ($p = 0,653$).

В течение отдаленного периода наблюдения у 10 пациентов были зарегистрированы неблагоприятные сердечно-сосудистые события (время до развития ССО составило в среднем $4 \pm 2,5$ года после процедуры РД) и у 5 пациентов зарегистрированы онкологические заболевания (время до обнаружения $3,2 \pm 1,8$ года после процедуры РД) различных локализаций (табл. 3). При этом надо отметить, что и сердечно-сосудистые события, и онкологические заболевания не привели к стойкой инвалидизации. Госпитализаций, ассоциированных с АГ или прогрессированием снижения фильтрационной функции почек, не было зарегистрировано среди наших пациентов за все время наблюдения.

В подгрупповом анализе было отмечено существенное снижение уровня офисного САД у пациентов с контролируемой АГ (против пациентов с сохраняющимся ОАД $> 140/90$ мм рт. ст.). При этом между остальными выбранными параметрами (пол, возраст, ИМТ, исходный и показатели EQ-5D в динамике, характер и объем АГТ) таких различий в подгруппах не определялось (табл. 4). При сравнении подгрупп пациентов в зависимости от наличия/от-

Таблица 3

ОТДАЛЕННЫЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ

Вид осложнений (n)	
<i>Сердечно-сосудистые</i>	
Любое сердечно-сосудистое событие	10
Нестабильная стенокардия	1
Инфаркт миокарда	1
Острое нарушение мозгового кровообращения	5
Фибрилляция предсердий	2
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	1
<i>Онкологические</i>	
Любое онкологическое заболевание	5
Локализация: молочная железа	1
Локализация: желудок	1
Локализация: толстый кишечник	2
Локализация: матка	1

Таблица 4

**СРАВНЕНИЕ КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК
И ПАРАМЕТРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ФАКТА КОНТРОЛИРУЕМОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ
ЧЕРЕЗ 5 И БОЛЕЕ ЛЕТ ПОСЛЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ**

Параметр	Целевое офисное САД (n = 10)	Нецелевое офисное САД (n = 12)	p-значение
Возраст, годы (Me)	55	57	0,603
ИМТ, кг/м ²	29,6 ± 3,0	31,7 ± 5,8	0,127
Начальный уровень офисного САД, мм рт. ст.	167 ± 22	164 ± 24	0,891
Δ офисного САД через ≥ 5 лет, мм рт. ст.	-40 ± 23	-0,6 ± 24	0,001*
Начальный уровень 24-ч. САД, мм рт. ст.	151 ± 18	163 ± 21	0,811
Начальное КЖ, баллы EQ-5D	63,7 ± 17,7	67,9 ± 21,2	0,424
КЖ через ≥ 5 лет, баллы EQ-5D	61,0 ± 16,1	64,6 ± 11,7	0,568
Δ КЖ (Δ баллов EQ-5D) через ≥ 5 лет	-4,2 ± 19,1	-3,4 ± 24,9	0,61
Наличие сахарного диабета, n	7	5	0,278
Наличие дислипидемии, n	9	11	0,893
Количество принимаемых АГП исходно, Me	4,2	4,6	0,623
Количество принимаемых АГП ≥ 5 лет, Me	3,7	4,6	0,173

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; КЖ — качество жизни; АГП — антигипертензивный препарат. Значения переменных «возраст», «количество принимаемых антигипертензивных препаратов исходно и через ≥ 5 лет» указаны как Me, значения остальных количественных переменных указаны как M ± SD. Указанные уровни различий возраста и количества принимаемых антигипертензивных препаратов оценены с помощью U-теста Манна–Уитни, остальные переменные сравнивались между собой с помощью t-теста Стьюдента.

Таблица 5

**СРАВНЕНИЕ КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК
И ПАРАМЕТРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАКТА
ВОЗНИКНОВЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
В ТЕЧЕНИЕ 5 И БОЛЕЕ ЛЕТ ПОСЛЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ**

Параметр	Перенес ССО (n = 10)	Без ССО (n = 12)	p-значение
Возраст, годы	58	55	0,722
ИМТ, кг/м ²	29,6 ± 3,0	31,7 ± 5,8	0,628
Начальный уровень офисного САД, мм рт. ст.	167 ± 21,9	164 ± 24,0	0,821
Δ офисного САД через ≥ 5 лет, мм рт. ст.	-7 ± 30	-28 ± 29	0,180
Начальный уровень 24-ч САД, мм рт. ст.	164 ± 22	151 ± 17	0,180
Начальное КЖ, баллы EQ-5D	69,1 ± 19,1	63,5 ± 20,1	0,370
КЖ через ≥ 5 лет, баллы EQ-5D	60,5 ± 15,9	65 ± 11,8	0,468
Δ КЖ (Δ баллов EQ-5D) через ≥ 5 лет	-10,2 ± 27,3	+1,5 ± 15,7	0,095
Наличие сахарного диабета, n	3	4	0,868
Наличие дислипидемии, n	9	11	0,893
Количество принимаемых АГП (Me, начало)	4,2	4,6	0,345
Количество принимаемых АГП (Me, ≥ 5 лет)	4,7	3,6	0,099

Примечание: ССО — сердечно-сосудистые осложнения; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; КЖ — качество жизни; АГП — антигипертензивный препарат. Значения переменных «возраст», «количество принимаемых антигипертензивных препаратов исходно и через ≥ 5 лет» указаны как Me, значения остальных количественных переменных указаны как M ± SD. Указанные уровни различий возраста и количества принимаемых антигипертензивных препаратов оценены с помощью U-теста Манна–Уитни, остальные переменные сравнивались между собой с помощью t-теста Стьюдента.

сутствия перенесенных ССО и вовсе не наблюдалось отличий между клинико-демографическими исходными и их динамическими характеристиками. Тем не менее пациенты без ССО в постоперационном периоде характеризовались более «мягким» течением АГ, снижением бремени АГТ и позитивными изменениями КЖ к третьему этапу исследования (табл. 5). Различия в снижении офисного САД среди пациентов с исходной изолированной систолической АГ и с устойчивой систоло-диастолической АГ (Δ САД -3 против -30 мм рт. ст. через 5 и более лет) также не оказались весомыми ($p = 0,051$). Ассоциации между динамическими показателями офисного САД и EQ-5D вновь не было найдено ($p = 0,624$).

Среди исходных характеристик, которые были выбраны в качестве возможных предикторов, лишь для начального уровня офисного САД фиксировалась значимая (отрицательная) взаимосвязь с динамикой показателя спустя 5 и более лет после РД. По результатам множественного регрессионного анализа исходный уровень клинического САД оставался единственным предиктором более выраженного антигипертензивного эффекта РД в дальнейшем (табл. 6).

Обсуждение

В представленном исследовании было показано, что РД является клинически результативным вмешательством в течение сравнительно короткого промежутка времени (12 месяцев), и этот эффект сохраняется в течение более длительного срока (от 5 лет и более). При этом объем и отдельные паттерны АГТ значимо не меняются с течением времени.

Результаты самого первого исследования эффективности и безопасности РД при резистентной АГ SYMPLICITY HTN-1 [14] свидетельствовали о бесспорном влиянии вмешательства на офисные показатели САД и ДАД. По мере увеличения срока наблюдения 88 пациентов возрастала и доля «ре-спондеров» со снижением САД более 10 мм рт. ст.

от 69% (через 1 месяц) до 93% (через 36 месяцев) после процедуры РД. При этом число АГП за период наблюдения среди участников исследования существенно не изменилось, составляя исходно и через 3 года в среднем 5 лекарственных препаратов (от 1 до 7). Разумеется, минимальный показатель смущает, ведь по определению пациент с резистентной АГ должен принимать не менее 3 препаратов. В представленном нами исследовании исходное количество АГП и дальнейшие изменения этого количества соотносятся с результатами зарубежного клинического испытания, но из-за объема выборки динамика АГТ осталась без изменений. Однако подавляющее большинство включенных нами пациентов полностью соответствуют современным представлениям о резистентной к терапии АГ. В указанном выше РКИ доля пациентов, принимающих диуретики, в когорте также не достигала 100%. Также осталось неясным количество пациентов, получавших оптимальную медикаментозную терапию — диуретик, блокатор РААС и кальциевый антагонист. Исследователями SYMPLICITY HTN-1 была продемонстрирована безопасность РД в отношении негативного влияния на функцию почек. Среди нежелательных явлений, не повлекших негативных последствий, обнаружены 3 осложнения, связанные с артериальным доступом. У 8 пациентов непосредственно при проведении РД имели место эпизоды брадикардии, которые были транзиторными и завершились без осложнений. В исследовании SYMPLICITY HTN-2 [23] сообщалось об одном случае гематомы в месте сосудистого доступа, одном случае диссекции почечной артерии, 2 случаях отсроченного острого почечного повреждения и 15 случаях госпитализации, связанных с АГ, на протяжении трехгодичного наблюдения. Все эти случаи были успешно разрешены, но гемодинамически значимый стеноз почечной артерии обнаружен впоследствии у 4 пациентов. В нашем исследовании не было отмечено клинически значимых осложнений как

Таблица 6

ИСХОДНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СНИЖЕНИЕ ОФИСНОГО СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ЧЕРЕЗ 5 И БОЛЕЕ ЛЕТ ПОСЛЕ ПРОЦЕДУРЫ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ

Ковариаты	Коэффициент β (95% ДИ)	p-значение
Пол	-0,9 (-36; 25)	0,7
Возраст	-0,1 (-2,1; 1,7)	0,8
ИМТ	-0,01 (-4; 4)	0,97
Исходный уровень офисного САД	-0,6 (-1,5; -0,2)	0,02*
Наличие сахарного диабета	-0,3 (-42; 38)	0,9
Наличие дислипидемии	-0,1 (-75; 57)	0,8
Исходное количество АГП	0,3 (-6,5; 21)	0,3

Примечание: ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; АГП — антигипертензивный препарат.

в процессе самой операции, так и в раннем послеоперационном периоде. Нами не было зарегистрировано подобных эффектов в рамках 12-месячного интенсивного наблюдения, а также в дальнейшем, хотя мы и не ставили отдельной задачей визуальную оценку почечных артерий на каждом из этапов исследования. Н. Krum и соавторы (2014) сообщили о 3 смертельных исходах, не связанных с процедурой РД, среди включенных в исследование больных: один случай инфаркта миокарда через 6 дней после вмешательства, 1 внезапная сердечная смерть через 18 месяцев и 1 остановка дыхания и кровообращения через 24 месяца после операции [14]. В нашей серии наблюдений не было зарегистрировано ни одного фатального исхода. Нами были определены отдаленные ССО, связанные с АГ, а также количество и характер онкологических исходов, но какой-либо связи с исходными гемодинамическими параметрами или их изменениями найти не удалось.

Лишь небольшое количество оригинальных отечественных публикаций посвящено результатам применения РД при лечении резистентной АГ. В них продемонстрирована несомненная эффективность метода в отношении снижения офисных и суточных показателей АД на протяжении 6–12 месяцев вплоть до 5 лет. Пилотное исследование Н. М. Данилова и соавторов (2012) по месячной эффективности РД у 5 пациентов открыло дорогу для отечественных изысканий в этой области [24]. Несмотря на многократное доказательство гипотезы о клинической эффективности методики, в большинстве публикаций авторы не ставят перед собой вопросов о том, каково было соотношение «респондер»/«нон-респондер» на вмешательство, и каким образом в постпроцедурном периоде (в том числе в долгосрочной перспективе) изменилась АГТ.

Так, по данным Р. А. Агаевой и соавторов (2018), доля пациентов, достигших целевых показателей АД через 3 года среди перенесших РД с помощью однополюсного электрода, составила лишь 14 %, а при использовании многополюсного электрода через 1 год целевые значения АД были зарегистрированы у 33 % из 15 пациентов [25].

В нашей группе пациентов не было обнаружено различий в эффективности РД у мужчин и женщин. Напротив, в исследовании Л. И. Гапон и соавторов (2017) продемонстрированы гендерные различия в антигипертензивных эффектах РД: среди прооперированных женщин и САД и ДАД снижались более заметно, чем у мужчин [26].

Результаты длительного наблюдения П. В. Глыбочко и соавторов (2018) [27] показывают, что количество АГП драматически снижается с течением времени, и если исходно каждый из 14 включен-

ных в исследование пациентов принимал в среднем 4,6 препарата, то уже через год их количество составляло 4,0, а через 5 лет после РД — 3,1 (однако статистический анализ этой динамики в работе не представлен, а также подробно не описаны группы принимаемых препаратов, как исходно, так и в дальнейших временных точках), а уровень клинического САД и ДАД прогрессивно снижался более выражено, чем даже в первый год после выполнения РД ($p < 0,05$). Исследователями было продемонстрировано, что показатели фильтрационной функции почек значимо не менялись в отдаленные сроки наблюдения, и через 5 лет динамика составила $-9,5$ мл/мин/1,73 м², что связывалось с возрастными изменениями. В нашем исследовании показатель рСКФ оценивался только через 1 год (то есть по окончании активного срока наблюдения) и далее количественно не определялся, но качественный анализ (опрос пациентов) показал, что ни у одного из 22 прооперированных пациентов не регистрировались сколь-нибудь значимые нежелательные ренальные события.

Глобальный регистр SYMPPLICITY (Global prospective registry for sympathetic renal denervation in selected indications Through 3 Years Registry) [15] включал 2237 пациентов, прошедших процедуру РД с помощью гибкого однополюсного катетера-электрода. Результаты трехлетнего наблюдения проанализированы у 1742 пациентов. Характер и объем предписанной АГТ в целом схожи с описанным для пациентов в нашем исследовании. Пациенты получали по 4 АГП, как и участники регистра. С течением времени (3 года) среднее число принимаемых препаратов в этой когорте, на первый взгляд, не изменилось (4,5 и 4,4 соответственно), но при сравнении оказалось, что благодаря объему выборки даже это изменение оказалось статистически значимым. Особого внимания заслуживает наличие в составе участников Регистра пациентов с АГ «белого халата» и пациентов с маскированной (скрытой) формой заболевания, хотя доли этих больных были небольшими (4 % и 11 % соответственно). Детальная проработка дизайна исследования и строгий отбор участников по совместному анализу клинического и 24-часового САД позволили избежать «смещений» при дальнейшем анализе вполне гомогенной группы пациентов.

Из представленных данных Регистра не вполне ясно, у какого числа пациентов процедура РД оказалась эффективной. Внутригрупповая дисперсия показателей АД после вмешательства позволяет предположить, что не у всех пациентов АД снизилось в должной мере после вмешательства. Субгрупповой анализ свидетельствует о том, что

магнитуда снижения АД была сильнее у пациентов с тяжелой формой АГ, нежели у пациентов с «кажущейся» резистентностью и более низкими исходными показателями офисного САД. В проведенном нами исследовании мы также попытались вторично разделить пациентов по признакам (контроль/отсутствие контроля АГ и наличие/отсутствие ССО), но не получили существенных отличий по исследуемым параметрам внутри этих групп. Имеются регистровые данные относительно респондеров на проведенную процедуру: при наблюдении в течение 3 лет у 85 % пациентов офисное САД снижалось более чем на 10 мм рт. ст. и у 68 % снизилось более чем на 20 мм рт. ст. При изучении возможных предикторов успеха РД сообщается о множестве найденных параметров, но исходный уровень САД присутствует во всех временных точках, являясь самым устойчивым из всех (пол, возраст и прием определенных классов АГП). Нам также удалось определить, что только исходный уровень офисного САД показал статистически значимый результат, а для других выбранных нами характеристик даже не наблюдалось тренда в сторону значимости. Ранее опубликованные данные из Глобального регистра [28] свидетельствовали о том, что изолированная систолическая АГ может быть одним из предикторов неудачи при выполнении РД (гипотеза о высокой сосудистой жесткости и низком артериальном комплаенсе), и пациенты с этой формой заболевания даже исключались из второй волны РКИ, но в дальнейшем эта гипотеза не была подтверждена [29]. В нашем исследовании наблюдалась лишь тенденция к менее выраженному ответу пациентов с изолированной систолической АГ по сравнению с остальными пациентами ($p = 0,051$).

Отдельной задачей нашего исследования являлась оценка динамики КЖ после РД, которой посвящено небольшое количество работ. G. W. Lambert и соавторы (2012) отмечали, что через 6 месяцев после процедуры КЖ (оцененная по универсальному опроснику MOS SF-36 и Beck Depression Inventory) существенно улучшилось, как в отношении общей витальности, так и в эмоциональной, социальной и ментальной сферах [30]. Долгосрочные результаты, относящиеся к КЖ, были описаны в уже упоминавшемся отечественном исследовании [27], где среди 14 пациентов балльная оценка EQ-5D через 12 месяцев после РД увеличилась в среднем на 20 баллов, а к 5 годам этот показатель снизился на 6 баллов. В обоих исследованиях не было обнаружено связей между магнитудой снижения АД после РД и изменениями параметров КЖ ни по одному из использованных показателей исходов, сообщаемых пациентами.

В нашей группе пациентов была продемонстрирована очевидная положительная тенденция балльной оценки по анкете EQ-5D спустя 12 месяцев после выполнения процедуры. Однако в дальнейшем наблюдается значимый регресс уровня КЖ до исходного. Интересно, что ни годичная, ни отдаленная динамика этого показателя не ассоциирована с изменениями ОАД. В рамках данного небольшого исследования можно лишь предполагать ассоциацию подобной пациент-ориентированной рецессии: 1) с постепенным нарастанием количества нежелательных сердечно-сосудистых событий, а также с диагностированными онкологическими процессами; 2) с исчезновением после первого года активности врачебного наблюдения в экспертном центре. Эти предположения требуют подтверждения в более крупных лонгитудинальных исследованиях; более точную оценку можно получить с использованием болезнь-специфичных опросников и анкет [31].

Ограничения исследования

Необходимо признать, что проведенное нами исследование сопряжено с определенными ограничениями, которые необходимо принимать во внимание при оценке результатов.

Во-первых, исходя из дизайна, в нашем исследовании отсутствовала группа контроля, подвергнутая псевдовмешательству (sham-контроль), и не было предпринято псевдорандомизации с пациентами, которые не прошли отбор в основную группу рандомизированных. Так как у всех пациентов для проведения процедуры был использован однополюсный катетер, следовательно, сравнительный анализ с когортами пациентов из второй генерации РКИ с многополюсными или ультразвуковыми катетерами [32] не представляется целесообразным. Во-вторых, объем выборки пациентов, включенных в исследование, был небольшим, что может ограничивать возможности адекватной статистической обработки и интерпретации результатов. Также нужно обратить внимание на тот факт, что показатели внеофисного АД (24-часовое и домашнее) не оценивались нами на третьем этапе исследования. Хотя клиническое АД остается стандартом диагностики АГ, в большинстве современных исследований, посвященных РД, основной конечной точкой эффективности выступает именно среднесуточное АД [33]. Наконец, на момент включения пациентов в исследование отсутствовала какая-либо стандартизация АГТ в отношении классов принимаемых препаратов и их дозировок, а также не применялись объективные методики по оценке приверженности пациентов к предписанной терапии.

Заключение

После проведения процедуры РД у большинства пациентов с резистентной АГ отмечены стойкие эффекты, заключающиеся в снижении как САД, так и ДАД, которые не сопровождались увеличением числа и дозировок АГП. При этом снижение АД не сопровождалось изменениями КЖ.

Единственным предиктором эффективности РД (снижение офисного САД) после процедуры является исходный уровень этого показателя.

Не было найдено статистически значимых различий между пациентами в подгруппах с осложненным и неосложненным течением резистентной АГ, а также в подгруппах пациентов в зависимости от факта достижения целевого диапазона офисных показателей АД.

Через 1 год после вмешательства отмечено очевидное улучшение КЖ, и дальнейший регресс усредненной балльной оценки к исходному уровню, вероятно, связан с накоплением ССО в группе, а также снижением интенсивности медицинского наблюдения по прошествии времени.

Для проверки этих первоначальных результатов необходимы более крупные исследования с долгосрочным наблюдением пациентов, прошедших процедуру РД, с контрольными группами, стандартизацией терапии и тщательной оценкой приверженности к ней.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-15-01177). / This work was supported by the Russian Science Foundation, project № 17-15-01177.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Yusuf S, Wood D, Ralston J, Reddy KS. The World Heart Federation's vision for worldwide cardiovascular disease prevention. *Lancet*. 2015;386(9991):399–402. doi:10.1016/S0140-6736(15)60265-3
2. Egan BM, Kjeldsen SE, Grassi G, Esler M, Mancia G. The global burden of hypertension exceeds 1.4 billion people: should a systolic blood pressure target below 130 become the universal standard? *J Hypertens*. 2019;37(6):1148–1153. doi:10.1097/HJH.0000000000002021
3. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72(5):e53–e90. doi:10.1161/HYP.0000000000000084
4. Shaw JA, Warren JL. Resistant hypertension and renal denervation where to now? *Cardiovasc Ther*. 2015;33(1):9–14. doi:10.1111/1755-5922.12103
5. Gulati R, Raphael CE, Negoita M, Pocock SJ, Gersh BJ. The rise, fall, and possible resurrection of renal denervation. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(4):238–44. doi:10.1038/nrcardio.2016.1
6. Schlaich MP, Schmieder RE, Bakris G, Blankestijn PJ, Böhm M, Campese VM et al. International expert consensus statement: Percutaneous transluminal renal denervation for the treatment of resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(22):2031–2045. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.1616
7. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1393–1401. doi:10.1056/NEJMoa1402670
8. Ott C, Schmieder RE. Renal denervation for resistant hypertension: past, present, and future. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(8):65. doi:10.1007/s11906-015-0577-6
9. Ukena C, Cremers B, Ewen S, Böhm M, Mahfoud F. Response and non-response to renal denervation: who is the ideal candidate? *EuroIntervention*. 2013;9 Suppl R: R 54–R 57. doi:10.4244/EIJV9SRA10
10. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10137):2346–2355. doi:10.1016/S0140-6736(18)30951-6
11. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10234):1444–1451. doi:10.1016/S0140-6736(20)30554-7
12. 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. doi:10.1016/S0140-6736(14)61942-5
13. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57(5):911–917. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163014
14. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62192-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62192-3)
15. Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, Narkiewicz K, Ewen S, Ruilope L et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. *Eur Heart J*. 2019;40(42):3474–3482. doi:10.1093/eurheartj/ehz118
16. Ionov MV, Zhukova OV, Yudina YS, Avdonina NG, Emelyanov IV, Kurapeev DI et al. Value-based approach to blood pressure telemonitoring and remote counseling in hypertensive patients. *Blood Press*. 2020;1–11. doi:10.1080/08037051.2020.1813015
17. Sardar P, Bhatt DL, Kirtane AJ, Kennedy KF, Chatterjee S, Giri J et al. Sham-controlled randomized trials of catheter-based renal denervation in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(13):1633–1642. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.082
18. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
19. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of

arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–2219. doi:10.1093/eurheartj/ehf151

20. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G et al. European society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32(7):1359–1366. doi:10.1097/HJH.0000000000000221

21. Опросник по здоровью (EQ-5D-5L). Версия на русском языке [Интернет-ресурс, дата обращения 14.12.2020]. Доступно по ссылке: [https://scardio.ru/content/activities/2016/Russia_\(Russian\)_EQ-5D-5L.pdf](https://scardio.ru/content/activities/2016/Russia_(Russian)_EQ-5D-5L.pdf) [The questionnaire about health (EQ-5D-5L). Russian version. URL: [https://scardio.ru/content/activities/2016/Russia_\(Russian\)_EQ-5D-5L.pdf](https://scardio.ru/content/activities/2016/Russia_(Russian)_EQ-5D-5L.pdf). Access date: 14.12.2020. In Russian].

22. Панарина С. А., Юдина Ю. С., Ионов М. В., Авдонина Н. Г., Емельянов И. В., Васильева Е. Ю. и др. Влияние избыточного снижения уровня артериального давления у пациентов после проведения ренальной денервации: безопасность в отношении функции почек. Артериальная гипертензия. 2020;26(1):94–106. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-94-106 [Panarina SA, Yudina YuS, Ionov MV, Avdonina NG, Emelyanov IV, Vasileva EU et al. Impact of aggressive blood pressure reduction on kidney function after renal denervation: long-term outcome. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(1):94–106. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-94-106. In Russian].

23. Esler MD, Böhm M, Sievert H, Rump CL, Schmieder RE, Krum H et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2014;35(26):1752–1759. doi:10.1093/eurheartj/ehu209

24. Данилов Н. М., Матчин Ю. Г., Чазова И. Е. Эндоваскулярная радиочастотная денервация почечных артерий — инновационный метод лечения рефрактерной артериальной гипертензии. Первый опыт в России. Ангiology и сосудистая хирургия. 2012;18(1):51–54. [Danilov NM, Matchin YuG, Chazova IE. Endovascular radiofrequency denervation of renal arteries as an innovation method of treatment of refractory arterial hypertension: first experience in Russia. *Angiology and Vascular Surgery*. 2012;18(1):51–54. In Russian].

25. Агаева Р. А., Данилов Н. М., Щелкова Г. В., Сагайдак О. В., Григин В. А., Матчин Ю. Г. и др. Радиочастотная денервация почечных артерий с применением различных устройств у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2018;15(4):34–38. doi:10.26442/2075082X.2018.4.000043 [Agaeva RA, Danilov NM, Shelkova GV, Sagaydak OV, Grigin VA, Matchin UG et al. Radiofrequency renal denervation with different device for treatment in patient with uncontrolled hypertension. *Syst Hypertens*. 2018;15(4):34–38. doi:10.26442/2075082X.2018.4.000043. In Russian].

26. Гапон Л. И., Микова Е. В., Савельева Н. Ю., Колунин Г. В., Жерзхова А. Ю. Клиническая эффективность симпатической денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией в рамках годового проспективного наблюдения. Системные гипертензии. 2017;14(2):41–44. doi:10.26442/2075-082X_14.2.41-44 [Gapon LI, Mikova EV, Savelyeva NYu, Kolumin GV, Zherzhova AYU. Clinical efficacy of sympathetic denervation of renal arteries in patients with resistant arterial hypertension as part of annual prospective follow-up. *Syst Hypertens*. 2017;14(2):41–44. doi:10.26442/2075-082X_14.2.41-44. In Russian].

27. Глыбочко П. В., Светанкова А. А., Родионов А. В., Мальцева А. С., Сулимов В. А., Фомин В. Ренальная денервация при резистентной артериальной гипертензии: результаты 5-летнего наблюдения. Терапевтический архив. 2018;90(9):88–91. doi:10.26442/terarkh201890988-91 [Glybochko PV, Svetankova AA, Rodionov AV, Maltseva AS, Sulimov VA, Fomin VV. Renal denervation with a resistant arterial hypertension: the results of a five-year follow-up. *Ter Arkh*. 2018;90(9):88–91. doi:10.26442/terarkh201890988-91. In Russian].

28. Mahfoud F, Bakris G, Bhatt DL, Esler M, Ewen S, Fahy M 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

29. Kandzari DE, Mahfoud F, Bhatt DL, Böhm M, Weber MA, Townsend RR et al. Confounding factors in renal denervation trials. *Hypertension*. 2020;76(5):1410–1417. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15745

30. Lambert GW, Hering D, Esler MD, Marusic P, Lambert EA, Tanamas SK et al. Health-related quality of life after renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension. *Hypertension*. 2012;60(6):1479–1484. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.200865

31. Ионов М. В., Звартан Н. Э., Дубинина Е. А., Хромов-Борисов Н. Н., Трегубенко И. А., Конради А. О. Болезнь-специфичный опросник по исходам, сообщаемым пациентами с артериальной гипертензией. Часть III: валидация, оценка надежности и чувствительности. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):109–120. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3438 [Ionov MV, Zvartau NE, Dubinina EA, Khromov-Borisov NN, Tregubenko IA, Konradi A. O. Hypertension specific patient-reported outcome measure. Part III: validation, responsiveness and reliability assessment. *Russ J Card*. 2020;25(3):109–120. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3438. In Russian].

32. Papademetriou V, Stavropoulos K, Doumas M, Tsioufis K. Now that renal denervation works, how do we proceed? *Circ Res*. 2019;124(5):693–695. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.314695

33. Gupta A, Prince M, Bob-Manuel T, Jenkins JS. Renal denervation: alternative treatment options for hypertension? *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(1):51–57. doi:10.1016/j.pcad.2019.12.007

Информация об авторах

Ионов Михаил Васильевич — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3664-5383, e-mail: ionov_mv@almazovcentre.ru;

Емельянов Игорь Витальевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3176-0606, e-mail: emelyanov_iv@almazovcentre.ru;

Юдина Юлия Сергеевна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: yudina_ys@almazovcentre.ru;

Панарина Светлана Алексеевна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: panarina_sa@almazovcentre.ru;

Зверев Дмитрий Анатольевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий научно-исследовательской лабораторией интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Авдонина Наталья Георгиевна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии

артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: avdonina_ng@almazovcentre.ru;

Звартау Надежда Эдвиновна — кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по работе с регионами, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии, научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, старший научный сотрудник Института трансляционной медицины Университета ИТМО, ORCID: 0000-0001-6533-5950, e-mail: zvartau_ne@almazovcentre.ru;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заместитель генерального директора по научной работе, заведующая научно-исследовательской лабораторией патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, директор Института трансляционной медицины Университета ИТМО, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: konradi_ao@almazovcentre.ru.

Author information

Mikhail V. Ionov, MD, PhD, Junior Researcher, Research Laboratory of Pathogenesis and Treatment of Hypertension, Department of Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-3664-5383, e-mail: ionov_mv@almazovcentre.ru;

Igor V. Emelyanov, MD, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory of Pathogenesis and Treatment of Hypertension, Department of Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-3176-0606, e-mail: emelyanov_iv@almazovcentre.ru;

Yulia S. Yudina, MD, Junior Researcher, Research Laboratory of Pathogenesis and Treatment of Hypertension, Research Department of Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: yudina_ys@almazovcentre.ru;

Svetlana A. Panarina, MD, PhD, Junior Researcher, Research Laboratory of Pathogenesis and Treatment of Hypertension, Research Department of Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: panarina_sa@almazovcentre.ru;

Dmitryi A. Zverev, MD, PhD, Senior Researcher, Department for Inventional Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Natalia G. Avdonina, MD, Researcher, Research Laboratory of Pathogenesis and Treatment of Hypertension, Research Department of Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: avdonina_ng@almazovcentre.ru;

Nadezhda E. Zvartau, MD, PhD, Deputy General Director for Work with Regions; Senior Researcher, Research Laboratory of Pathogenesis and Treatment of Hypertension, Research Department of Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, Senior Researcher, Translational Medicine Institute, ITMO University, ORCID: 0000-0001-6533-5950, e-mail: zvartau_ne@almazovcentre.ru;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of RAS, Head, Research Laboratory of Pathogenesis and Treatment of Hypertension, Research Department of Hypertension, Deputy General Director on Research, Almazov National Medical Research Centre, Director, Translational Medicine Institute, ITMO University, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: konradi_ao@almazovcentre.ru.