

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.61:616.12-008.331.1

Предикторы эффективности ренальной денервации у больных с резистентной артериальной гипертензией

А. Ю. Орехов¹, Л. К. Каражанова¹, А. А. Чиныбаева²,
Ш. Т. Жукушева³, А. О. Конради⁴

¹ Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Семей», Семей, Республика Казахстан

² Корпоративный фонд «University Medical Center», Астана, Республика Казахстан

³ Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Орехов Андрей Юрьевич,
НАО «Медицинский университет Семей»,
ул. Абая, д. 103, г. Семей,
Абайская обл., Республика Казахстан,
071400.
E-mail: orekhov-andrei@list.ru

Статья поступила в редакцию
18.12.22 и принята к печати 03.02.23.

Резюме

Цель исследования — разработка принципов персонализированного отбора пациентов для проведения ренальной денервации (РД) на основе изучения предикторов ответа на процедуру. **Материалы и методы.** В период с 2016 по 2022 год 91 пациенту с резистентной артериальной гипертензией (АГ) проведена процедура РД с использованием 2 типов катетеров — монополярного и спирального. У всех пациентов оценивали базовые демографические, клинические, функциональные и лабораторные характеристики. Повторную оценку проводили на 7-е сутки, далее через 6 и 12 месяцев. Методом логистической регрессии построена прогностическая модель определения вероятности ответа на РД. **Результаты.** В итоговый анализ включены данные 91 пациента с резистентной АГ, средний возраст составил $57,79 \pm 9,5$ года. Исходно пациенты получали $4,5 \pm 1,4$ антигипертензивных препарата. Исходно офисное систолическое артериальное давление (САД) составило 190 (межквартильный диапазон (IQR) 100; 140, 240) мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) — 100 (IQR 60; 80, 140) мм рт. ст. Среди ответчиков удалось достичь значимого снижения артериального давления (АД), с сохранением антигипертензивного эффекта в течение 1 года наблюдения ($p < 0,001$ для САД и ДАД). Проведенный многофакторный регрессионный анализ продемонстрировал, что исходный уровень ДАД ($p < 0,001$), диаметр правой ($p = 0,049$) и левой почечных артерий (ПА) ($p = 0,038$) оказались значимыми. На основе полученных предикторов сформулирована прогностическая модель, показавшая статистически значимый результат ($p < 0,001$). **Заключение.** Результаты применения РД подтвердили ее эффективность и безопасность. Важным является стабильность клинического эффекта. Однако отмечена высокая вариабельность степени снижения АД после процедуры. Показано, что исходный уровень ДАД, диаметр левой и правой ПА и прием препаратов, снижающих активность симпатической нервной системы, могут быть использованы в качестве возможных предикторов ответа.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, ренальная денервация, почечные артерии, симпатическая нервная система

Для цитирования: Орехов А. Ю., Каражанова Л. К., Чиныбаева А. А., Жукушева Ш. Т., Конради А. О. Предикторы эффективности ренальной денервации у больных с резистентной артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2023;29(2):175–185. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-175-185

Predictors for success of renal denervation in patients with resistant arterial hypertension

A. Yu. Orekhov¹, L. K. Karazhanova¹, A. A. Chinybayeva², Sh. T. Zhukusheva³, A. O. Konradi⁴

¹ Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan

² Corporate Fund “University Medical Center”, Astana, Republic of Kazakhstan

³ Astana Medical University, Astana, Republic of Kazakhstan

⁴ Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Andrey Yu. Orekhov,
Semey Medical University,
103 Abay str., Semey, Abay region,
071400 Republic of Kazakhstan.
E-mail: orekhov-andrei@list.ru

Received 18 December 2022;
accepted 3 February 2023.

Abstract

Objective. Development of principles for personalized selection of patients for renal denervation (RD) based on the evaluation of procedural response predictors. **Design and methods.** In the period from 2016 to 2022, 91 patients with resistant arterial hypertension (RHTN) underwent a RD procedure using 2 types of catheters — monopolar and spiral. All patients were assessed for basic demographic, clinical, functional, and laboratory characteristics. The reassessment was carried out on the 7th day, then after 6 and 12 months. A predictive model for determining the probability of response to RD was constructed using the logistic regression method. **Results.** The final analysis included data from 91 RHTN patients, the mean age was $57,79 \pm 9,5$ years. At baseline, patients received $4,5 \pm 1,4$ antihypertensive drugs. Initial office systolic blood pressure (SBP) was 190 (interquartile range (IQR) 100; 140, 240) mm Hg, diastolic blood pressure (DBP) — 100 (IQR 60; 80, 140) mm Hg. Among the responders, a significant reduction in blood pressure (BP) was achieved, with maintenance of the antihypertensive effect during 1 year of follow-up ($p < 0,001$ for SBP and DBP). The multivariate regression analysis showed that the initial DBP ($p < 0,001$), the diameter of the right ($p = 0,049$) and left renal arteries (RA) ($p = 0,038$) were significant predictors. Based on these data, a prognostic model was developed ($p < 0,001$). **Conclusions.** Our results confirmed effectiveness and safety of RD. The stability of the clinical effect is important. However, there was a high variability in the degree of BP reduction after the procedure. The initial DBP, the diameter of the left and right RA, and the use of drugs that reduce the activity of the sympathetic nervous system can be used as possible predictors of response to RD.

Key words: resistant arterial hypertension, renal denervation, renal arteries, sympathetic nervous system

For citation: Orekhov AY, Karazhanova LK, Chinybayeva AA, Zhukusheva ShT, Konradi AO. Predictors for success of renal denervation in patients with resistant arterial hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(2):175–185. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-175-185

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из самых значимых факторов риска преждевременной смертности в мире, на долю которого приходится 10,8 миллиона летальных исходов (95 % доверительный интервал (ДИ) 9,51–12,1) ежегодно [1]. Кроме того, повышение систолического артериального давления (САД) стало лидирующей причиной такого показателя, как DALY (disability adjusted life years) — число лет жизни с потерей трудоспо-

собности у пациентов в возрасте от 25 до 74 лет [1]. Несмотря на доступные на сегодня стратегии медикаментозного лечения АГ, контроль артериального давления (АД) остается довольно низким в развитых и развивающихся странах. Так, согласно эпидемиологическим исследованиям, в Российской Федерации доля лиц, достигших уровня АД менее 140/90 мм рт. ст., составляет 24,9 % (34,1 % женщин и 16,5 % мужчин) [2]. В Республике Казахстан также отмечается довольно низкий уровень эффективного

контроля АД, в среднем по стране около 44 % (48 % женщин и 38 % мужчин) [3].

Появившиеся данные о целесообразности более низких уровней АД (исследования SPRINT и STEP) диктуют необходимость пересмотра целевых значений АД [4, 5]. Учитывая результаты опубликованных исследований, количество больных, не достигших целевого АД, будет только увеличиваться.

С другой стороны, популяция пациентов с резистентной АГ, при которой не удается достичь желаемого уровня САД и диастолического артериального давления (ДАД), несмотря на рекомендованную тактику лечения, то есть модификацию образа жизни и применение оптимальных или максимально переносимых доз трех или более препаратов, включая диуретик [6], продолжает только расти, составляя 12–15 % [7]. Данная когорта пациентов характеризуется более высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятным прогнозом. Это объясняет интерес исследователей к поиску альтернативных направлений в лечении резистентной АГ, одним из которых является катетерная абляция симпатических нервов почечных артерий (ПА) или ренальная денервация (РД).

С момента публикации результатов первого sham-контролируемого рандомизированного исследования Symplicity HTN-3 [8], показавшего отсутствие значимого снижения АД в период 6 месяцев после вмешательства, наблюдалось снижение интереса и доверия к данной процедуре. Однако в настоящее время РД переживает период «второго рождения» или ренессанса. Так, серия исследований с применением модифицированных спиральных катетеров SPYRAL HTN-OFF MED [9] и SPYRAL HTN-ONN MED [10] показала значимую эффективность процедуры в сравнении с ложным вмешательством, в том числе среди пациентов, не получавших антигипертензивной терапии, что, безусловно, доказывает ее клиническую значимость (различия по уровню АД между двумя группами для 24-часового САД составили –3,9 мм рт. ст. (95 % ДИ от –6,2 до –1,6)). Кроме того, последующий анализ отдаленных результатов исследования Symplicity HTN-3 продемонстрировал более выраженное снижение АД в течение 36 месяцев после РД (–15,6 мм рт. ст. в группе РД и –0,3 мм рт. ст. в группе фиктивного вмешательства; различия между группами –16,5 мм рт. ст. [95 % ДИ от –20,5 до –12,5]; $p \leq 0,0001$) [11].

Однако принципиальным фактором, ограничивающим более широкое использование РД, является отсутствие предикторов ответа на данное вмешательство. К сожалению, доступные на сегодня данные не позволяют с высокой точностью верифицировать пациентов-респондеров. Потенциальные предикто-

ры, встречающиеся в литературе, имеют довольно низкий уровень воспроизводимости в реальной практике [12]. Таким образом, **цель** настоящего исследования состояла в поиске предикторов ответа РД у пациентов с резистентной АГ.

Материалы и методы

В период с 2016 по 2022 годы 91 пациенту с резистентной АГ в отделении кардиологии Университетского госпиталя НАО «Медицинский университет Семей» (Республика Казахстан) после подписания информированного согласия, утвержденного этическим комитетом, проведена процедура РД. Использовались критерии резистентной АГ, принятые Европейским обществом кардиологов (ESC), актуальные на момент включения пациентов в исследование [6]. Оценка приверженности к получаемой терапии проводилась на основе не прямых методов, а именно дневника самоконтроля и опросника Мориски–Грина, при этом пациенты, набравшие 4 балла, считались приверженными к лечению и могли быть включены в исследование. Критериями исключения являлись вторичные формы АГ, а также острый инфаркт миокарда (в том числе после реваскуляризации миокарда) и острое нарушение мозгового кровообращения в период 6 месяцев до проведения процедуры, известная патология ПА (гемодинамически значимый стеноз ПА, фибромускулярная дисплазия).

Процедура РД выполнялась на ангиографической установке Siemens Artiz Zee (Германия). Во всех случаях РД была выполнена трансфеморальным доступом справа или слева. После местного обезболивания 0,5 % раствором новокаина или 2 % раствором лидокаина производилась пункция артерии по методу Сельдингера с установкой интродьюсера размером 6 Fr. Визуализация ПА проводилась в передне-задней проекции, посредством аортографии брюшного отдела аорты с использованием диагностического катетера “PigTail” 5 Fr. Для всех процедур RDN использован катетер Sherpa 6 Fr и гидрофильный коронарный проводник 0,014. Процедура РД осуществлялась с использованием 2-го типов катетеров — монополярного Symplicity Renal Denervation System Catheter (Medtronic Inc., Миннеаполис, Миннесота, США) и спирального Symplicity Spyral Renal Denervation System Catheter (Medtronic Inc., Миннеаполис, Миннесота, США). В каждом случае проводилось не менее 8 абляций в каждой ПА. В исследовании не предполагалась слепая рандомизация для применения определенного типа катетера, включение пациентов в группы осуществлялось по мере модификации катетеров и их регистрации в Республике Казахстан. По аналогии с ранее опубликованными исследованиями

[13–15], респондерами считались пациенты, у которых удалось достичь снижения АД на 10 мм рт. ст. и более.

В каждом случае проводились рутинные исследования, включающие регистрацию офисного АД по методу Короткова, суточный мониторинг АД, лабораторные исследования (клинический анализ крови, анализ мочи, биохимический анализ крови с анализом липидного спектра, глюкозы). Кроме того, изучали фильтрационную функцию почек по уровню сывороточного креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI (2011) [16]. Повторную оценку проводили на 7-е сутки, далее через 6 и 12 месяцев. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией, протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 2 от 28.10.2020).

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS 20,0, StatTech v. 2.8.8 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95 % ДИ; для сравнения использовали критерий Стьюдента для независимых выборок. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и минимального и максимального показателя. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U -критерия Манна–Уитни. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей, для выявления связи между номинальными переменными использовали χ^2 Пирсона, поправка на непрерывность, критерий Фишера. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовался критерий Уилкоксона. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых.

Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Результаты

В итоговый анализ исследования были включены данные 91 пациента с резистентной АГ, которым выполнена процедура РД; средний возраст пациентов составил $57,79 \pm 9,5$ года. Исходно пациенты получали в среднем $4,5 \pm 1,4$ антигипертензивных препарата. Важно отметить, что более 90 % пациентов получали блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в сочетании с диуретиками и бета-адреноблокаторами или антагонистами кальция. Однако лишь 30,7 % принимали антагонисты минералокортикоидных рецепторов, при этом 46,15 % пациентов получали моксонидин. Доля пациентов, получающих препарат, блокирующий симпатическую нервную систему (СНС) (бета-адреноблокатор и агонист имидазолиновых рецепторов), составила 78,02 %; среди респондеров — 71,9 % ($p = 0,069$). В соответствии с наиболее употребляемыми критериями ответа на процедуру [14, 15] установлено, что 62,6 % (или 57 пациентов) являлись ответчиками. Проведенный анализ не показал статистически значимых различий между группами ответчиков и «неответчиков». Однако среди пациентов, ответивших на процедуру, исходный уровень офисного САД и ДАД оказался выше ($p = 0,022$ для САД и $p = 0,0001$ для ДАД), среди «неответчиков» реже отмечались коронарные события в анамнезе ($p = 0,022$). Общая клиническая характеристика пациентов, участвующих в исследовании, представлена в таблице 1.

Процедура РД выполнялась с использованием 2 типов катетеров — монополярного и спирального (55 или 60,4 %) (Symplicity Renal Denervation System Catheter и Symplicity Spiral Renal Denervation System Catheter (Medtronic Inc., Миннеаполис, Миннесота, США)). Не было выявлено различий между 2 группами, связанных с техническим сопровождением процедуры (табл. 2).

Динамика артериального давления

Исходно офисное САД составило 190 (межквартильный диапазон IQR 100; 140, 240) мм рт. ст., ДАД 100 (IQR 60; 80, 140) мм рт. ст. Среди ответчиков удалось достичь значимого снижения АД с сохранением антигипертензивного эффекта в течение 1 года наблюдения.

Проведенный анализ продемонстрировал значимое снижение САД и ДАД среди всех пациентов, более выраженное в группе ответчиков на РД ($p < 0,001$ для САД и ДАД) (рис. 1).

Таблица 1

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОТВЕТА НА РЕНАЛЬНУЮ ДЕНЕРВАЦИЮ**

Признак	Все пациенты, n = 91	Респондеры, n = 57 (62,6 %)	Нонреспондеры, n = 34 (37,4 %)	p-значение
Возраст, годы	57,79 ± 9,5	58,63 ± 1,2	56,38 ± 1,76	0,278 ^a
Женщины, n (%)	54 (59,3 %)	33 (57,9 %)	21 (61,7 %)	0,716 ^c
ИМТ, кг/м ²	30,77 ± 4,07	30,83 ± 0,57	30,67 ± 0,64	0,856 ^a
СД 2-го типа, n (%)	29 (31,87 %)	17 (29,8 %)	12 (35,3 %)	0,588 ^c
Хроническая ИБС, n (%)	35 (38,46)	25 (43,86 %)	10 (29,41 %)	0,171 ^c
ПИКС, n (%)	23 (25,27 %)	19 (33,3 %)	4 (11,76 %)	0,022 ^c
ФП, n (%)	9 (9,89 %)	6 (10,5 %)	3 (8,8 %)	0,549 ^d
Перенесенное ОНМК, n (%)	14 (15,38 %)	10 (17,54 %)	4 (11,76 %)	0,558 ^d
Перенесенная реваскуляризация, n (%)	24 (26,37 %)	15 (36,31 %)	9 (26,47 %)	0,987 ^e
Офисное САД, мм рт. ст.	190 (150, 240)	200 (40); 150, 240	180 (10); 140, 240	0,022 ^b
Офисное ДАД, мм рт. ст.	100 (80, 140)	100 (10); 90, 140	90 (10); 80, 100	0,000 ^b
ЧСС, уд/мин	70 (46, 110)	71,67–15,15	70,45 + –13,54	0,969 ^b
ФВ ЛЖ, %	63 (37, 77)	63 (5); 54, 69	63 (5); 37, 77	0,895 ^b
Креатинин, мкмоль/л	121 (53, 250)	121 (5); 53, 250	121 (19); 68, 162	0,99 ^b
СКФ, мл/мин/1,73м ²	59 (24, 116)	59 (3); 24, 116	59 (12); 31, 101	0,997 ^b
Глюкоза крови, ммоль/л	5,7 (3,4, 13,2)	5,7 (2,55); 3,4, 12,8	5,9 (2,3); 3,5, 13,2	0,488 ^b
Общий холестерин, ммоль/л	5 (2,7, 9,7)	5 (0,95); 3, 9,7	4,7 (0,75); 3,7, 9,1	0,778 ^b
Триглицериды, ммоль/л	2,14 (0,71, 6,9)	2,1 (0,32); 0,71, 6,9	2,1 (0,8); 0,8, 6,0	0,942 ^b
Гемоглобин, г/л	139,4 ± 17,04	140,1 ± 16,43	138,36 ± 18,09	0,654 ^a
Белок мочи, г/л	0 (0, 1,984)	0 (0,033); 0, 1,98	0 (0,033); 0, 0,33	0,362 ^b
Получаемая терапия				
Блокаторы РАС, n (%)	86 (94,5 %)	55 (96,46 %)	31 (91,18 %)	0,282 ^c
Бета-блокаторы, n (%)	51 (56,04 %)	30 (52,6 %)	21 (61,76 %)	0,396 ^c
Диуретики, n (%)	82 (90,1 %)	50 (92,59 %)	32 (94,12 %)	0,323 ^c
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	55 (60,43 %)	38 (66,7 %)	17 (50 %)	0,116 ^c
Антагонисты альдостерона	28 (30,7 %)	17 (29,82 %)	11 (32,35 %)	0,8 ^c
Агонисты имидазолиновых рецепторов, n (%)	42 (46,15 %)	25 (43,86 %)	17 (50 %)	0,57 ^c
Другой препарат, n (%)	5 (5,49 %)	4 (7 %)	1 (2,94 %)	0,647 ^d

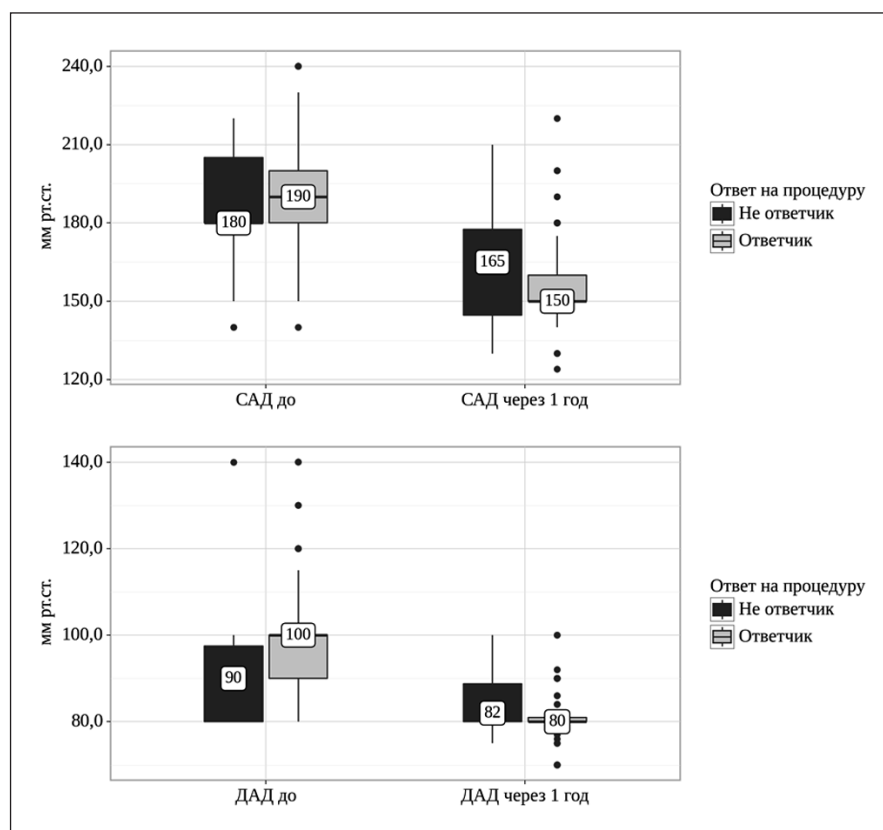
Примечание: ИМТ — индекс массы тела; СД — сахарный диабет; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ФП — фибрилляция предсердий; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; РАС — ренин-ангиотензиновая система; ^a — параметрический критерий: критерий Стьюдента, $M \pm SD$ (mean $\pm$ standard deviation); ^b — непараметрический критерий: Mann–Whitney U-test, Me (IQR) (median (interquartile range)), min and max values — медиана (межквартильный диапазон), минимум и максимум; ^c — χ^2 Pearson; ^d — Fisher test; ^e — correction for continuity.

ПОКАЗАТЕЛИ ПРОЦЕДУРЫ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ

Признак	Ответчик	Не ответчик	p-значение
Тип катетера, n (%)			
Монополярный катетер	23 (40,4)	13 (38,2)	0,842 ^b
Спиральный катетер	34 (59,6)	21 (61,8)	
Левая ПА, см	5 (1); 4, 6	5 (1); 4, 6	0,702 ^a
Правая ПА, см	5 (1); 3, 7	5 (1); 4, 6	0,136 ^a
Количество точек абляции	12 (10–16)	12 (9–16)	0,459 ^a
Локализация абляции, n (%)			
Проксимальная локализация	49 (86)	32 (94,1)	0,311 ^c
Дистальная локализация	8 (14)	2 (5,9)	

Примечание: ПА — почечная артерия; ^a — непараметрический критерий: Mann–Whitney U-test, Me (IQR) (median (interquartile range)), min and max values — медиана (межквартильный диапазон), минимум и максимум; ^b — χ^2 Pearson; ^c — Fisher test.

Рисунок 1. Динамика офисного систолического и диастолического артериального давления



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

При оценке антигипертензивной терапии через 12 месяцев не было отмечено значимого изменения получаемой терапии по сравнению с исходной ($4,5 \pm 1,4$ до и $4,4 \pm 1,5$ после). Спектр применяемых АГП значимо не изменился, однако отмечалось снижение доз препаратов.

Для поиска предикторов ответа на РД на первом этапе проведен однофакторный регрессионный ана-

лиз, по результатам которого выявлены статистически значимые предикторы ответа РД, а именно исходный уровень САД и ДАД, наличие перенесенного инфаркта миокарда, сахарный диабет 2-го типа в анамнезе, диаметр левой и правой ПА, а также прием лекарственных препаратов, снижающих активность СНС (в нашем случае бета-адреноблокаторы и моксонидин). Дальнейшим шагом стало

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОФАКТОРНОГО И МНОГОФАКТОРНОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА

Фактор	Однофакторный анализ, 95 % ДИ	p	Многофакторный анализ, 95 % ДИ	p-значение
САД	1,010; 0,992–1,029	0,038	-	
ДАД	1,263; 1,145–1,394	< 0,001	1,271; 1,148–1,406	< 0,001
ЧСС	1,001; 0,972–1,030	0,937	—	
ПИКС в анамнезе	3,750; 1,153–12,195	0,028	—	
СД	0,783; 0,308–1,992	0,04	—	
ИМТ более 35 кг/м ²	0,540; 0,171–1,701	0,293	—	
Креатинин	1,006; 0,992–1,021	0,403	—	
Глюкоза	1,108; 0,899–1,365	0,038	—	
Протеинурия	10,059; 0,208–485,413	0,243	—	
Диаметр правой ПА	0,670; 0,351–1,278	0,028	0,511; 0,187–1,397	0,049
Диаметр левой ПА	1,033; 0,609–1,752	0,014	1,516; 0,528–4,354	0,043
Прием ЛС, блокирующих СНС	0,342; 0,104–1,126	0,038	0,170; 0,032–0,907	0,038
Дистальная абляция	2,612; 0,521–13,092	0,243	—	

Примечание: ДИ — доверительный интервал; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела; ПА — почечная артерия; ЛС — лекарственные средства; СНС — симпатическая нервная система.

проведение многофакторного регрессионного анализа, по результатам которого следующие показатели оказались значимыми, а именно: уровень ДАД (отношение шансов (ОШ) 1,271, ДИ 1,148–1,406, $p < 0,001$), диаметр правой ПА (ОШ 0,511, ДИ 0,187–1,397, $p = 0,049$), диаметр левой ПА (ОШ 1,516, ДИ 0,528–4,354, $p = 0,043$), прием лекарственных препаратов, снижающих активность СНС (ОШ 0,170, ДИ 0,032–0,907, $p = 0,038$) (табл. 3).

Для оценки вероятности развития ответа на РД методом бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -20,461 + 0,248X_{\text{ДАД до}} - 1,771X_{\text{Прием блокатора СНС}} + 0,416X_{\text{Диаметр левой ПА}} - 0,672X_{\text{Диаметр правой ПА}}$$

где P — вероятность респондерства, $X_{\text{ДАД до}}$ — уровень ДАД до, $X_{\text{Прием блокатора СНС}}$ — прием препарата, блокирующего СНС, $X_{\text{Диаметр левой ПА}}$ — левая ПА диаметр, $X_{\text{Диаметр правой ПА}}$ — правая ПА диаметр.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Коэффициент детерминации Найджелкерка составляет 62,5 %. Учитывая коэффициент регрессии, увеличение уровня ДАД, а также диаметра левой и правой ПА, сопровождается увеличением шансов развития ответа на

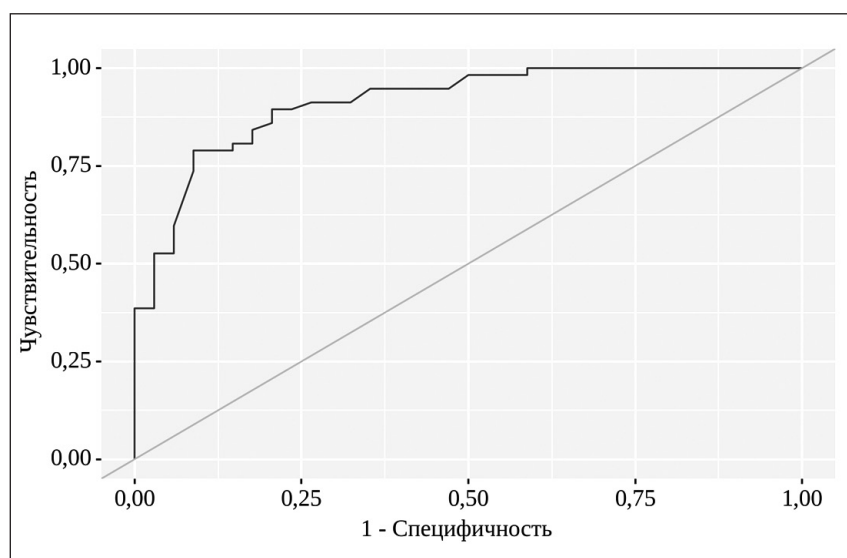
РД, с другой стороны, прием препаратов, блокирующих СНС, снижает шансы ответа на процедуру.

При оценке зависимости вероятности ответа на процедуру от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 2). Площадь под ROC-кривой составила $0,914 \pm 0,029$ с 95 % ДИ: 0,856–0,971. Чувствительность и специфичность модели составили 78,9 % и 91,2 % соответственно.

Обсуждение

Клинические исследования, проведенные с применением катетеров второго поколения, подтвердили, что РД является безопасным и эффективным методом лечения резистентной АГ, кроме того, подтверждено сохранение полученного эффекта в течение длительного срока [11, 17]. При этом продемонстрирована высокая вариабельность ответа на катетерные вмешательства [9, 10, 15]. Согласно имеющимся на сегодня экспертным мнениям [18, 19], важнейшей задачей является разработка эффективных протоколов отбора пациентов для РД, так как существующие в настоящее время «пробелы в доказательности» в первую очередь касаются определения пациентов с высоким потенциалом ответа на вмешательство. Данное исследование направлено на поиск предикторов ответа на радиочастотную абляцию почечных нервов.

Рисунок 2. ROC-кривая прогностической способности регрессионной модели



В настоящее время в литературе встречаются следующие возможные предикторы ответа на вмешательство: исходный уровень офисного АД и его высокая вариабельность, уровень центрального давления, некоторые биомаркеры (грелин, адrenomедуллин) [12]. В крупном регистре, включающем 2237 пациентов, показано, что переменной, связанной со снижением АД в период 3-летнего наблюдения, было более высокое значение исходного САД [20].

Кроме того, исследование, проведенное М. В. Ионовым и соавторами (2022), также продемонстрировало прогностическую роль более высокого уровня САД перед проведением вмешательства по данным множественной линейной регрессии ($p = 0,003$) [21].

В результате проведенного нами анализа также показана роль САД и ДАД как предикторов ответа, однако в многофакторной регрессии статистически значимым оказался только высокий уровень ДАД (ОШ 1,271 и ДИ 1,148–1,406, при $p < 0,001$). Данный результат имеет определенное значение, так как схожие результаты отражены в ограниченном количестве исследований. В ретроспективном исследовании с участием 42 пациентов также указывалось, что уровень ДАД может выступать предиктором снижения САД и ДАД после РД [13]. Вероятнее всего данный феномен объясним с позиции жесткости артериальной стенки. Известно, что выраженный атеросклероз, повышая артериальную жесткость, приводит к увеличению скорости пульсовой волны и снижению ДАД. РД у пациентов с высоким пульсовым АД и, соответственно, с низким уровнем ДАД имеет меньшую эффективность, что обусловлено меньшей ролью активности СНС среди данного фенотипа пациентов с резистентной АГ.

Чаще других в литературе среди вероятных показателей ответа указывается частота сердечных сокращений (ЧСС), известный маркер активности СНС. В исследовании SPYRAL HTN-OFF MED ЧСС, превышающая медиану (73,5 уд/мин) коррелировала со снижением среднего дневного САД и ДАД, а также офисного САД [22]. В нашем исследовании не получена предсказательная роль ЧСС в качестве предиктора ответа в однофакторном регрессионном анализе (ОШ 1,001, 0,972–1,030, $p = 0,937$), вследствие чего показатель исключен из многофакторного анализа и прогностической модели. Однако в нашей работе 56,04 % пациентов на момент включения в исследование уже получали бета-адреноблокатор, что, безусловно, стоит учитывать в дальнейшем, так как в ряде работ также демонстрировалась обратная корреляция приема бета-блокатора и клинического ответа [23]. Так, А. F. Hoogerwaard и соавторами (2019) было показано, что РД вызывает более выраженное снижение вариабельности сердечного ритма среди пациентов, не получавших бета-адреноблокатор [24]. Также нами показано, что прием препарата, оказывающего блокирующий эффект на СНС (включая бета-адреноблокатор и моксонидин), выступает в качестве одного из факторов нереспондерства на РД (ОШ 0,342, 0,104–1,126, $p = 0,038$), что было учтено в прогностической модели. Поскольку одним из механизмов антигипертензивного эффекта РД является снижение активности СНС в отношении почки, то логично предположить, что это воздействие будет более эффективно у тех пациентов, где компонент воздействия на активность СНС еще не реализован в виде фармакотерапии. Отсутствие связи с ЧСС также можно быть объяснено тем,

что существенная доля пациентов получала бета-блокаторы и центральные препараты, что могло нивелировать этот эффект.

Помимо функциональных показателей гемодинамики, отдельной стратегией является изучение анатомических особенностей ПА, коррелирующих с ответом на РД. В первых работах показано, что при диаметре ПА менее 4 мм не только снижается эффект процедуры, но и возможно увеличение нежелательных реакций [25]. В нашем исследовании установлено, что диаметр правой и левой ПА (Me 5, при min и max 4 и 6 мм соответственно) также может выступать в качестве анатомического предиктора. Согласно литературным данным, малый диаметр ПА, то есть менее 4 мм (без атеросклеротического поражения), часто сопряжен с наличием выраженной почечной дисфункции и может быть опосредован эндотелий-зависимым ремоделированием сосудистой стенки [26], что объясняет полученные результаты в данной работе. Согласно техническим требованиям, спиральные катетеры предназначены для работы в артериях диаметром до 8 мм, при этом остается непонятной эффективность РД в артериях большего диаметра.

Работы нескольких последних лет продемонстрировали, что важна абляция не только основных ПА, но и ее добавочных ветвей [15, 24]. Более того, экспериментальные данные продемонстрировали, что количество точек абляции также может выступать одним из возможных процедурных факторов ответа на вмешательство [27], особенно денервация в дистальной локализации. Идея денервации симпатических сплетений, локализованных в дистальных сегментах ПА, имеет анатомическую основу. Так, результаты гистологических исследований показали, что в ряде случаев ПА не имеют истинных симпатических сплетений на уровне проксимальных сегментов, кроме того, в дистальном сегменте является более тесный контакт со стенкой артерии [28]. Однако однозначно не ясно, какие клинические преимущества имеет данная методика, в проводимом в настоящее время исследовании (SPYRAL DYSTAL, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04311086), возможно, будет получен однозначный ответ. Спиральные катетеры имеют большую возможность для выполнения дистальной абляции [29], что, возможно, может выступать одним из факторов, повышающих эффективность данного вмешательства. В нашем исследовании не было получено корреляции между наличием ответа на вмешательства и применением дистальной денервации, однако среди пациентов, не достигших порогового значения эффективности РД, только у 2 пациентов была выполнена дистальным способом.

Есть ограниченные исследования, в которых изучались эффекты РД среди лиц азиатской расы. В субанализе регистра SYMPPLICITY (GSR Korea) показано, что среди азиатской популяции РД снижает уровень САД и ДАД на $-26,7 \pm 18,5$, $-30,1 \pm 21,6$ и $-32,5 \pm 18,8$ мм рт. ст. через 12, 24 и 36 месяцев соответственно, разница с представителями европейской расы была значимой ($p = 0,002$) [30]. Кроме того, в крупном международном консенсусе предложено считать азиатскую расу в качестве возможного предиктора ответа на вмешательство [31]. Однако работы, выполненные японскими учеными, не показали данных преимуществ [23]. В нашем исследовании отмечается превалирование пациентов казахской национальности (63 или 69,2%). При этом значимых различий в динамике САД и ДАД не получено.

Однако необходимо признать, что проведенное нами исследование имеет определенные ограничения, которые необходимо принимать во внимание при оценке результатов. Во-первых, исходя из дизайна, в работе отсутствовала группа фиктивного вмешательства (sham-контроль), а также процедура рандомизации, которые были приняты в последних опубликованных исследованиях [9, 10]. Осуществить рандомизацию и применение ложной процедуры нам не позволили этические соображения и особенности финансирования данного вида медицинской помощи. Кроме того, наиболее точными методами оценки приверженности к получаемой терапии являются прямые методы (определение метаболитов лекарственных препаратов в моче), что было принято в опубликованных исследованиях [9]. Также весьма важным является факт, что в итоговом анализе отражены результаты лишь офисного измерения АД, показатели суточного мониторинга АД не были доступны для всех пациентов на каждом этапе анализа.

Заключение

Результаты более чем десятилетнего периода применения РД в клиническом центре подтвердили эффективность и безопасность данной процедуры в лечении резистентной АГ. Важной является стабильность клинического эффекта на протяжении длительного времени после вмешательства. Однако отмечена высокая вариабельность степени снижения АД после абляции симпатических нервов ПА. В представленной работе продемонстрировано, что исходный уровень ДАД, диаметр левой и правой ПА и прием препаратов, снижающих активность СНС, могут быть использованы в качестве возможных предикторов ответа. Максимальный ответ отмечен у пациентов с более высоким ДАД, широкими ПА

и у тех, кто не получает бета-блокаторов и центральных симпатолитических препаратов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Abbafati C, GBD2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223–1249. doi:10.1016/S0140-6736(20)30752-2
2. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(4):450–466. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466 [Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, Kapustina AV, Muromtseva GA, Evstifeeva SV et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (data of observational ESSE-RF-2 Study). *Rat Pharmacother Cardiol*. 2019;15(4):450–466. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466. In Russian].
3. Supiyev A, Kossumov A, Utepova L, Nurgozhin T, Zhumadilov Z, Bobak M. Prevalence, awareness, treatment and control of arterial hypertension in Astana, Kazakhstan. A cross-sectional study. *Public Health*. 2015;129(7):948–953. doi:10.1016/j.puhe.2015.02.020
4. SPRINT Research Group, Jackson TW, Jeff DW, Paul KW, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. The SPRINT Research Group. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103–2116. doi:10.1056/NEJMoa1511939
5. Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sunet G et al. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. *N Engl J Med*. 2021;385(14):1268–1279. doi:10.1056/NEJMoa2111437
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. 2018 practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European society of cardiology and the European society of hypertension ESC/ESH task force for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(12):2284–2309. doi:10.1097/HJH.0000000000001961
7. 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):53–90. doi:10.1161/HYP.0000000000000084
8. 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
9. 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
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. Bhatt DL, Vaduganathan M, Kandzari DE, Leon MB, Rocha-Singh K, Townsend RR et al. Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *Lancet*. 2022;400(10361):1405–1416. doi:10.1016/S0140-6736(22)01787-1
12. Mahfoud F, Azizi M, Ewen S, Pathak A, Ukena C, Blankstijn PJ et al. Proceedings from the 3rd European Clinical Consensus Conference for clinical trials in device-based hypertension therapies. *Eur Heart J*. 2020;41(16):1588–1599. doi:10.1093/eurheartj/ehaa121
13. Reshetnik A, Gohlisch C, Scheurig-Münkler C, Bucourt MD, Zidek W, Tölle M et al. Predictors for success in renal denervation — a single centre retrospective analysis. *Sci Rep* Nature Publishing Group. 2018;8(1):15505. doi:10.1038/s41598-018-33783-3
14. Esler M, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903–1909. doi:10.1016/S0140-6736(10)62039-9
15. Weber MA, Mahfoud F, Schmieder RE, Kandzari DE, Tsioufis KP, Townsend RR et al. Renal denervation for treating hypertension: current scientific and clinical evidence. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(12):1095–1105. doi:10.1016/j.jcin.2019.02.050
16. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH et al. KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2021;99(3): S1–S87. doi:10.1016/j.kint.2020.11.003
17. Orekhov AU, Sabitov YT, Karazhanova LK. Renal denervation in resistant hypertension treatment. *Bratisl Lek Listy*. 2022;123(10):710–715. doi:10.4149/BLL_2022_113
18. Schmieder RE, Mahfoud F, Mancia G, Azizi M, Böhm M, Dimitriadis K et al. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021. *J Hypertens*. 2021;39(9):1733–1741. doi:10.1097/HJH.0000000000002933
19. Аксенова А. В., Сивакова О. А., Блинова Н. В., Данилов Н. М., Елфимова Е. М., Кисляк О. А. и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии по диагностике и лечению резистентной артериальной гипертензии. Терапевтический архив. 2021;93(9):1018–1029. doi:10.26442/00403660.2021.09.201007 [Aksenova AV, Sivakova OA, Blinova NV, Danilov NM, Elfimova EM, Kisliak OA et al. Russian Medical Society for Arterial Hypertension expert consensus. Resistant hypertension: detection and management. *Terapevticheskii Arkhiv = Ter Arkh*. 2021;93(9):1018–1029. doi:10.26442/00403660.2021.09.201007. In Russian].
20. 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
21. Ионов М. В., Емельянов И. В., Вахрушев А. Д., Алиева А. С., Авдонина Н. Г., Юдина Ю. С. и др. Опыт применения многоконтактных катетерных систем для проведения радиочастотной симпатической денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией: непосредственные результаты вмешательства. Российский кардиологический журнал. 2022;27(2):4794. doi:10.15829/1560-4071-2022-4794 [Ionov MV, Emelyanov IV, Vakhruшев AD, Alieva AS, Avdonina NG, Yudina YuS et al. Experience of using multielectrode catheter systems to perform radiofrequency renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension:

immediate procedural effects. *Russ J Cardiol.* 2022;27(2):4794. doi:10.15829/1560-4071-2022-4794. In Russian].

22. Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Kandzari DE, Pocock S, Ukena C et al. Ambulatory heart rate reduction after catheter-based renal denervation in hypertensive patients not receiving anti-hypertensive medications: data from SPYRAL HTN-OFF MED, a randomized, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Eur Heart J.* 2019;40(9):743–751. doi:10.1093/eurheartj/ehy871

23. Zhou H, Xu Y, Chen W, Wang L, Du H, Liu H et al. Present evidence of determinants to predict the efficacy of renal denervation. *Int J Hypertens.* 2022;2022:5694127. doi:10.1155/2022/5694127

24. Hoogerwaard AF, Jong MR, Adiyaman A, Smit JJ, Delnoy PP, Heeg JE et al. Renal sympathetic denervation induces changes in heart rate variability and is associated with a lower sympathetic tone. *Clin Res Cardiol Springer Berlin Heidelberg.* 2019;108(1):22–30. doi:10.1007/s00392-018-1307-2

25. Li S, Phillips JK. Patient selection for renal denervation in hypertensive patients: what makes a good candidate? *Vasc Health Risk Manag.* 2022;18:375–386. doi:10.2147/VHRM.S270182

26. Lauder L, Ewen S, Tzafiri AR, Edelman ER, Lüscher TF, Blankenstijn PJ et al. Renal artery anatomy assessed by quantitative analysis of selective renal angiography in 1000 patients with hypertension. *EuroIntervention.* 2019;14(1):121–128. doi:10.4244/EIJ-D-18-00112

27. Wolf M, Hubbard B, Sakaoka A, Rousselle S, Tellez A, Jiang X et al. Procedural and anatomical predictors of renal denervation efficacy using two radiofrequency renal denervation catheters in a porcine model. *J Hypertens.* 2018;36(12):2453–2459. doi:10.1097/HJH.0000000000001840

28. García-Touchard A, Marañillo E, Mompeo B, Sañudo JR. Microdissection of the human renal nervous system: implications for performing renal denervation procedures. *Hypertension.* 2020;76(4):1240–1246. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15106

29. Вахрушев А. Д., Емельянов И. В., Лебедев Д. С., Алиева А. С., Михайлов Е. Н. Радиочастотная ренальная денервация: технические аспекты различных методов и безопасность. Артериальная гипертензия. 2020;26(5):543–551. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-543-551 [Vakhrushev AD, Emelyanov IV, Lebedev DS, Alieva AS, Mikhaylov EN. Radiofrequency renal artery denervation: technical issues of different approaches and safety. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2020;26(5):543–551. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-543-55. In Russian].

30. Kim BK, Kim HS, Park SJ, Park CG, Seung KB, Gwon HC et al. Long-term outcomes after renal denervation in an Asian population: results from the Global SYMPPLICITY Registry in South Korea (GSR Korea). *Hypertens Res.* 2021;44(9):1099–1104. doi:10.1038/s41440-021-00683-5

31. Kario K, Kim BK, Aoki J, Wong A, Lee YH, Wongpraput N et al. Renal denervation in Asia: consensus statement of the Asia renal denervation consortium. *Hypertension.* 2020;75(3):590–602. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13671

Информация об авторах

Орехов Андрей Юрьевич — докторант, врач-кардиолог, ассистент кафедры терапии НАО «Медицинский университет Семей», ORCID: 0000-0001-7201-1399, e-mail: orekhov-andrei@list.ru;

Каражанова Людмила Кусаиновна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии НАО «Медицинский университет Семей», ORCID: 0000-0002-4719-6034, e-mail: kar_ludmila@bk.ru;

Чиныбаева Асель Абильбековна — доктор медицинских наук, врач функциональной диагностики КФ “University Medical Center”, e-mail: Chena@bk.ru;

Жукушева Шолпан Турганбаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии НАО «Медицинский университет Астана», e-mail: sholpan.nur@mail.ru;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующая кафедрой организации, управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: konradi@almazovcentre.ru.

Author information

Andrey Yu. Orekhov, MD, Assistant of the Department of Therapy, Semey Medical University, ORCID: 0000-0001-7201-1399, e-mail: orekhov-andrei@list.ru;

Lyudmila K. Karazhanova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy, Semey Medical University, ORCID: 0000-0002-4719-6034, e-mail: kar_ludmila@bk.ru;

Assel A. Chinybayeva, PhD, Specialist in Functional Diagnostics, University Medical Center, e-mail: Chena@bk.ru;

Sholpan T. Zhukusheva, MD, PhD, Department of Internal Diseases with Courses of Gastroenterology, Endocrinology and Pulmonology, Astana Medical University, e-mail: sholpan.nur@mail.ru;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head, the Department of Organization, Management and Economics of Healthcare of the Institute of Medical Education, Deputy Director General for Scientific Work, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: konradi@almazovcentre.ru.