

Симпатическая денервация почечных артерий: рандомизированные исследования и реальная клиническая практика

**Б. А. Руденко, А. С. Шаноян, А. Ш. Ахадова,
В. Ю. Власов, Е. Ю. Андреевко, С. А. Бойцов**

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научно-исследовательский центр
профилактической медицины» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Руденко Борис Александрович,
ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России,
Петроверигский пер., д. 10, стр. 3, Мо-
сква, Россия, 101990.
E-mail: borisrudenko@inbox.ru

*Статья поступила в редакцию
02.07.15 и принята к печати 30.07.15.*

Резюме

В статье проводится обзор и анализ результатов различных исследований (в том числе рандомизированных — Symplicity I, II, III), изучающих клиническую эффективность метода ренальной денервации в лечении различной патологии сердечно-сосудистой системы: артериальной гипертензии (АГ), недостаточности кровообращения, нарушений ритма сердца и других. Метод почечной денервации основан на радиочастотной деструкции симпатических нервных сплетений, находящихся в стенках почечных артерий. Изначально положительный опыт денервации в лечении АГ (рандомизированные исследования Symplicity I и Symplicity II) сменился более осторожным клиническим подходом после окончания рандомизированного исследования Symplicity III. В этом исследовании почечная денервация приводила к значимому снижению артериального давления (АД) после процедуры; тем не менее не выявлено существенных различий в величине снижения АД (первичная конечная точка) между группой денервации (основная группа) и группой фиктивной денервации (контрольная группа). Клиническая безопасность метода (вторичная конечная точка) была доказана отсутствием различий в частоте развития осложнений (сосудистые осложнения в месте пункции, развитие стеноза почечной артерии, прогрессирование почечной недостаточности и другие) между основной и контрольными группами. Помимо этого, подгрупповой анализ в исследовании Symplicity III показал высокую эффективность почечной денервации в лечении АГ у пациентов моложе 65 лет и пациентов белой расы. Также к настоящему времени опубликованы клинические данные, свидетельствующие о клинической эффективности почечной денервации в лечении патологий сердечно-сосудистой системы, ассоциированных с активацией симпатической нервной системы: хроническая сердечная недостаточность, синдром апноэ во время сна, фибрилляция предсердий, желудочковые нарушения ритма сердца.

Ключевые слова: резистентная гипертензия, почечная денервация, Symplicity, хроническая сердечная недостаточность, апноэ во время сна, аритмия

Для цитирования: Руденко Б. А., Шаноян А. С., Ахадова А. Ш., Власов В. Ю., Андреевко Е. Ю., Бойцов С. А. Симпатическая денервация почечных артерий: рандомизированные исследования и реальная клиническая практика. Артериальная гипертензия. 2015;21(5):459–467. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-459-467.

Sympathetic renal denervation: randomized trials and clinical practice

**B. A. Rudenko, A. S. Shanoyan, A. Sh. Akhadova,
V. Yu. Vlasov, E. Yu. Andreenko, S. A. Boytsov**

National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Corresponding author:

Boris A. Rudenko,
National Research Center for Preventive
Medicine, 10–3 Petroverigskiy lane,
Moscow, 101990 Russia.
E-mail: borisrudenko@inbox.ru

*Received 2 July 2015;
accepted 30 July 2015.*

Abstract

The **objective** of this study is to evaluate the efficacy and safety of renal denervation in patients with resistant hypertension and other cardiovascular diseases. The method of renal denervation is based on radiofrequency-mediated destruction of renal sympathetic nerves going within the renal artery wall. Initial clinical success of renal denervation in Symplicity I and Symplicity II trials was replaced by more cautious approach after results of Symplicity III. In this study the renal denervation resulted in reduction of blood pressure after procedure but failed to prove the significant difference between main group (renal denervation) and group with imitation of denervation (sham-procedure), which was the clinical efficacy endpoint. The safety endpoint was the incidence of 30-day complications (vascular complications at puncture site, occurrence of renal artery stenosis, progression of renal insufficiency). There was no difference in the rate of complications between denervation group and sham-procedure group. Subgroup analysis (according to patients' clinical and demographic characteristics) demonstrated the clinical efficacy of renal denervations in patients younger than 65 years and in Caucasian patients. There are also clinical data, indicating clinical efficacy of renal denervation in the treatment of cardiovascular diseases, associated with high activity of sympathetic nervous system: chronic heart failure, sleep apnea, atrial fibrillation, ventricular arrhythmias.

Key words: resistant hypertension, renal denervation, Symplicity, chronic heart failure, sleep apnea, arrhythmias

For citation: Rudenko BA, Shanoyan AS, Akhadova ASh, Vlasov VYu, Andreenko EYu, Boytsov SA. Sympathetic renal denervation: randomized trials and clinical practice. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(5):459–467. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-459-467.

Патологическая активация симпатической нервной системы как следствие хронических стрессовых воздействий на современного человека является одним из основных провоцирующих факторов развития артериальной гипертензии (АГ). Механизм развития гипертонической болезни (ГБ) включает три главных компонента: повышение сердечного выброса, повышение периферического сопротивления за счет вазоконстрикции и увеличение объема циркулирующей крови [1].

Современная фармакотерапия ГБ представлена различными препаратами центрального и перифери-

ческого действия, блокирующими звенья патологической цепочки развития АГ на различных уровнях. Тем не менее хорошо известно, что определенный класс лекарственных препаратов действует преимущественно на один из механизмов АГ, поэтому монотерапия ГБ столь редко эффективна в современной клинической практике. В реальной жизни для достижения надежного и стойкого антигипертензивного эффекта врачу-кардиологу приходится назначать комбинированную терапию, где количество антигипертензивных препаратов и их дозировка зависят от множества клинических факторов.

Увеличение количества препаратов, их дозировки, а также периодическая необходимость коррекции терапии вследствие снижения ее эффективности, безусловно, снижают приверженность пациентов медикаментозному лечению. Нежелание использовать многокомпонентную терапию, тем более пожизненно, особенно проявляется у больных с малосимптомным либо бессимптомным течением заболевания. Использование немедикаментозных методов лечения, позволяющих снизить потребность в приеме препаратов и добиться надежного долгосрочного эффекта, несомненно, является перспективной альтернативой. Помимо этого, воздействие на повышенную активность симпатической нервной системы позволяет устранить пусковой механизм или первое звено в патогенезе развития ГБ, что придает лечению патогенетический характер.

Немедикаментозное воздействие на симпатические нервы, как один из видов лечебной тактики, рассматривалось еще до появления современной антигипертензивной фармакотерапии. Радикальные хирургические методы грудной, брюшной и тазовой симпатической денервации относительно успешно применялись для снижения артериального давления (АД) у пациентов с так называемой злокачественной АГ. Однако эти операции были сопряжены с высоким риском как осложнений непосредственно после вмешательства, так и отсроченных осложнений, включая дисфункцию желудочно-кишечного тракта и тазовые расстройства [2]. В связи с этим интересы исследователей были направлены на разработку и внедрение малоинвазивных методов симпатической денервации, наиболее изученным и перспективным из которых на сегодняшний день является радиочастотная денервация почечных артерий.

Почечный нерв сопровождает почечную артерию на всем протяжении и расположен в адвентиции. Суть методики заключается в селективной денервации почки методом радиочастотной абляции (РЧА). Устройство для РЧА вводится в просвет почечной артерии через стандартный бедренный доступ с применением эндоваскулярной катетерной технологии. После серии экспериментальных и клинических работ [3–6], свидетельствующих о стойком антигипертензивном эффекте почечной денервации, к концу 2011 года были опубликованы результаты двух многоцентровых исследований Symplicity I и Symplicity II.

Когортное исследование Symplicity HTN-1 не являлось рандомизированным, его задачами были оценка безопасности процедуры и сравнительный анализ показателей АД до и после денервации почечных артерий у пациентов с медикаментозно-резистентной АГ [7]. В исследование было

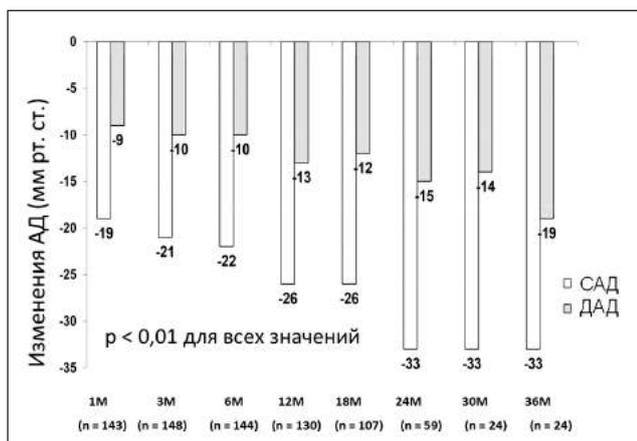
включено 153 пациента в 5 центрах, находящихся в Европе и Австралии. Критериями включения являлись: возраст 18 лет и старше, систолическое АД (САД) > 160 мм рт. ст. (> 150 мм рт. ст. у больных сахарным диабетом 2-го типа), скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD > 45 мл/мин/1,73 м², терапия тремя и более антигипертензивными препаратами (в том числе 1 диуретик), отсутствие вторичной АГ. Первичной конечной точкой служили величина снижения АД и безопасность проведения денервации почечных артерий; оценка этих показателей проводилась до вмешательства и спустя 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после процедуры. Вторичной конечной точкой считали влияние процедуры на функцию почек. Следует обратить внимание на исходную характеристику включенных пациентов: в среднем они получали одновременно 4,7 препарата из группы антигипертензивных средств и, несмотря на это, среднее АД составило 177/101 мм рт. ст.

Всем пациентам была проведена двусторонняя денервация через бедренный доступ, в среднем выполнено по 4 абляции с каждой стороны. Длительность процедуры составила в среднем 40 минут. Из 153 больных у 149 (97%) операция прошла без осложнений. В 1 случае развилась диссекция почечной артерии во время установки катетера до подачи энергии радиоволн в эту артерию, нарушение успешно устранили стентированием. В 3 случаях отмечены локальные осложнения в области бедренного доступа (гематома, псевдоаневризма), были назначены антибиотики и анальгетики. После выполнения абляции симпатических почечных нервов АД снизилось на –19/–9, –21/–10, –22/–10, –26/–13, –26/–12, –33/–15, –33/–14 и –33/–19 мм рт. ст. спустя 1, 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36 месяцев соответственно (рис. 1). Никаких отдаленных нежелательных явлений после вмешательства не отмечалось: не зафиксированы случаи аневризмы или стеноза почечной артерии, что было подтверждено многократными исследованиями, включая ангиографию почек через 14–30 суток после вмешательства и магнитно-резонансную ангиографию через 6 месяцев.

Также положительные результаты были получены в многоцентровом исследовании Symplicity HTN-2, которое, в отличие от Symplicity HTN-1, было рандомизированным [8]. В исследовании участвовали 24 центра из Европы, Австралии и Новой Зеландии. Критерии включения и исключения были аналогичны таковым в исследовании Symplicity HTN-1.

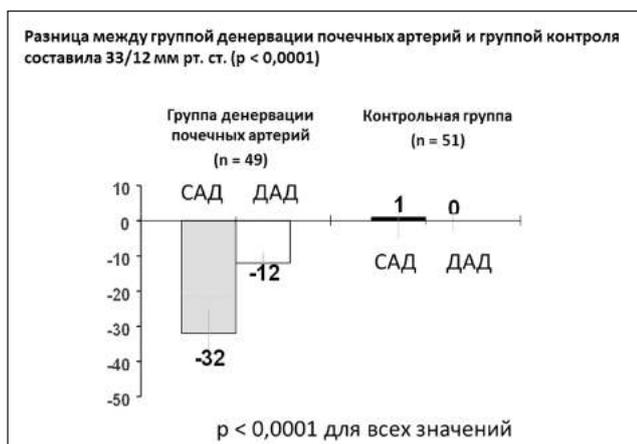
Включенные 106 пациентов были рандомизированы на 2 группы: в 1-й (основной) группе (n = 52) была выполнена абляция почечных нервов, пациенты 2-й (контрольной) группы (n = 54) по-

Рисунок 1. Результаты исследования Symplicity I: динамика артериального давления



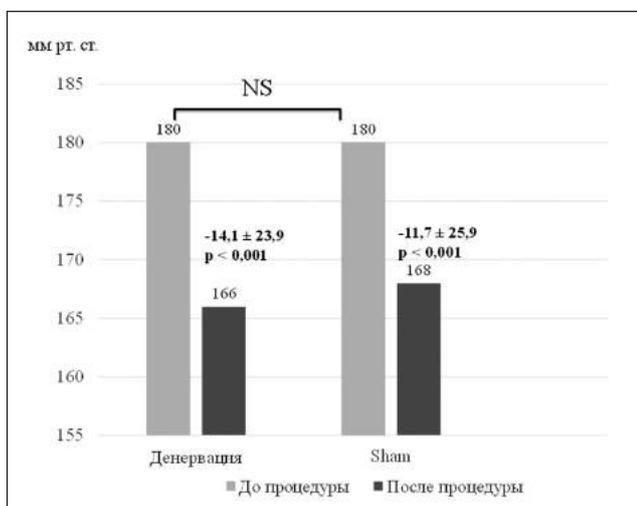
Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Рисунок 2. Результаты исследования Symplicity II: оценка первичной конечной точки



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

Рисунок 3. Результаты Symplicity III: изменения офисного систолического артериального давления через 6 месяцев



лучали только медикаментозную терапию. Всем пациентам исходно выполняли визуализацию почечных артерий (компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, дуплексное сканирование или ангиографию) для исключения гемодинамически значимых стенозов и аномалий строения.

Первичной конечной точкой служила динамика офисного САД через 6 месяцев (средняя величина по результатам трехкратного измерения АД в кабинете врача). Вторичными конечными точками были: непосредственная периоперационная безопасность, частота отсроченных осложнений (снижение скорости клубочковой фильтрации > 25% от исходного уровня или возникновение стеноза почечной артерии > 60%, подтвержденное ангиограммой спустя 6 месяцев), комбинированная кардиоваскулярная конечная точка (инфаркт миокарда, инсульт, внезапная сердечная смерть и другое), а также изменение 24-часового «амбулаторного» АД. Исследование завершили 49 (94%) из 52 пациентов группы, в которой проводили ренальную денервацию и 51 (94%) пациент из 54 больных контрольной группы. В основной группе отмечено среднее снижение САД на 32/12 мм рт. ст. при исходном среднем АД 178/96 мм рт. ст. В контрольной группе изменений АД по сравнению с исходным средним АД не отмечено (рис. 2).

Серьезных осложнений, связанных с процедурой, отмечено не было. Функция почек, которую оценивали по концентрации сывороточного креатинина и скорости клубочковой фильтрации, за 6 месяцев в обеих группах существенно не изменилась. В исследовании также был проведен подгрупповой анализ результатов в зависимости от исходных демографических характеристик (пол, возраст) и наличия сахарного диабета. Необходимо отметить, что существенное снижение АД, сопоставимое с основной группой (32/12 мм рт. ст.), наблюдалось во всех подгруппах независимо от возраста пациента, пола и наличия диабета.

Оценивая результаты Symplicity II, закономерным образом возникает вопрос, каким образом снижение АД сказалось на тактике лечения больных и показателях качества жизни. Относительная молодость метода ренальной денервации и непродолжительность отдаленного наблюдения не позволяют судить о снижении количества основных осложнений ГБ и увеличения выживаемости. Тем не менее улучшению параметров качества жизни можно дать предварительную оценку. Как показали результаты исследования, у больных после ренальной денервации значительно снизилось общее количество потребляемых антигипертензивных

**ИЗМЕНЕНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ
ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ В ИССЛЕДОВАНИИ SYMPLICITY II**

	Контрольная группа	Группа денервации почечных артерий	p
Количество препаратов (среднее ± стандартное отклонение)	5,1 ± 1,5	4,6 ± 1,6	0,023
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	47,5%	35,0%	0,025
Симпатолитики центрального действия	57,5%	32,5%	0,002

препаратов (табл.). Из отдельных групп препаратов существенно снизилось потребление ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и симпатолитиков центрального типа действия. Препараты последней группы обладают угнетающим воздействием на центральную нервную систему (особенно у пожилых людей), поэтому к их назначению прибегают, как правило, при неэффективности основных используемых на сегодняшний день медикаментов периферического воздействия (β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и диуретики).

Результаты пилотного исследования Symplicity I и рандомизированного исследования Symplicity II во многом предопределили широкое распространение метода почечной денервации, преимущественно в развитых странах Европы. Исследование Symplicity III отличалось от предыдущих как по месту проведения, так и по дизайну [9]. В исследовании Symplicity III принимали участие 88 центров медицинских центров США, общее количество пациентов, подвергшихся рандомизации, составило 535. Принцип рандомизации составил 2:1; 364 пациентам выполнена собственно процедура ренальной денервации, 171 пациенту — так называемая фиктивная процедура (sham procedure), при которой происходила всего лишь имитация инвазивного лечения: установка диагностического катетера и проведение ангиографии. Необходимо отметить, что принцип двойного слепого исследования сохранялся на последующих стадиях наблюдения за пациентом — ни лечащий врач, ни больной не знали, какой тип процедуры (основной или фиктивный) был выполнен. Результаты в основной группе и группе контроля оценивались по двум критериям: клиническая эффективность и безопасность. Первичной конечной точкой эффективности являлась величина снижения офисного САД через 6 месяцев, вторичной конечной точкой эффективности — величина снижения САД через 6 месяцев по данным суточного мониторирования АД. Конечной точкой

безопасности являлась частота развития каких-либо клинических или морфологических осложнений в исследуемых группах в течение 6-месячного периода наблюдения (летальность, появление или прогрессирование почечной недостаточности, возникновение кризового течения АГ, появление стеноза почечной артерии, вмешательства на почечной артерии).

Результаты работы оказались достаточно неожиданными: исследование, которое задумывалось как наиболее объективное вследствие двойного «ослепления», оставило без ответа множество вопросов. Через 6 месяцев в группе проведения почечной денервации отмечено значительное снижение величины офисного САД (первичная конечная точка эффективности): разница до и после лечения составила $14,13 \pm 23,93$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Казалось бы, подобные результаты — свидетельство эффективности почечной денервации. Тем не менее при анализе шестимесячных клинических результатов в группе sham procedure выяснилось, что и у больных с имитацией почечной денервации произошло значительное снижение АД после процедуры (на $11,74 \pm 25,94$ мм рт. ст., $p < 0,001$) (рис. 3). При этом значимой разницы в степени снижения АД между группами не было выявлено. Аналогичные данные были получены в отношении АД, регистрируемого при амбулаторном суточном мониторинге: в группе проведения почечной денервации лечение привело к значимому снижению среднего амбулаторного САД — разница до и после составила $6,75 \pm 15,11$, $p < 0,001$; в группе фиктивной денервации давление также достоверно снижалось — $4,79 \pm 17,25$, $p < 0,001$ (значимых различий между группами также не было получено). Таким образом, на основании полученных данных возможно сделать двоякие выводы — как об эффективности почечной денервации, если сравнивать показатели АД до и после процедуры, так и об отсутствии преимуществ лечения по сравнению с контрольной группой (где проводилась

имитация почечной денервации). Еще один вывод, который можно сделать по результатам исследования Symplicity III, — значимый лечебный плацебо-эффект в контрольной группе. Тем не менее здесь возникают вопросы относительно критериев включения и дизайна исследования: в частности, каким образом у пациентов с резистентной гипертензией, несмотря на многокомпонентную терапию, фиктивное вмешательство сопровождалось выраженной клинической эффективностью?

Несмотря на первоначально кажущуюся парадоксальность, результаты Symplicity III способствовали формированию дифференцированного подхода к клиническому применению этого метода. Одна из важнейших находок исследования — то, что не всех пациентов с резистентной АГ целесообразно лечить почечной денервацией, поскольку патологическая активация симпатической нервной системы — важнейший, но не единственный механизм развития АГ. Подтверждением этому может послужить подгрупповой анализ результатов в обеих группах в зависимости от исходных клинических и демографических характеристик. Так, при оценке воздействия почечной денервации в различных возрастных группах выявлено, что значимое положительное влияние метода на уровень АД наблюдалось у пациентов моложе 65 лет и американцев белой расы. Соответственно, у больных старше 65 лет и афроамериканцев существенных различий между группами почечной денервации и sham procedure не было выявлено. И если различия в возрастных подгруппах могут быть объяснены более высокой активностью симпатической нервной системы у молодых больных и ее инволюционными изменениями в пожилом возрасте, то отсутствие эффекта денервации у афроамериканцев требует дальнейшего исследования. По-видимому, значительная часть больных негроидной расы, включенных в Symplicity III, могла существенно повлиять на результаты исследования. Эта особенность Symplicity III является важным отличием от исследования Symplicity II, которое проводилось в Европе, где процент больных негроидной расы, подвергшихся рандомизации, был незначительным.

Если результаты клинической эффективности денервации в Symplicity III представляются неоднозначными и еще долгое время будут предметом дискуссий и дополнительного анализа (возможно, с использованием дополнительных статистических методов), то результаты клинической безопасности представляются более определенными. По данным 6-месячного наблюдения, между группами денервации и sham procedure не было выявлено значимых различий по критериям клинической безопасности

(общее количество клинических осложнений, летальный исход, инфаркт миокарда, инсульт, прогрессирование хронической почечной недостаточности, увеличение концентрации креатинина после процедуры). В обеих группах не было отмечено случаев дополнительных вмешательств на почечной артерии из-за стеноза или диссекции. Более того, кризовое течение АГ наблюдалось в 2 раза реже в группе почечной денервации (2,6%) по сравнению с группой sham procedure (5,3%), но эти различия не достигли статистической значимости ($p = 0,1$).

Резюмируя анализ результатов Symplicity III, необходимо еще раз остановиться на недостатках дизайна исследования. Первый вопрос: почему фиктивная процедура в группе контроля приводила к значимому снижению АД? По-видимому, основной критерий включения в исследование (офисное АД более 160 мм рт. ст.) не отражает истинного распространения резистентной АГ, и в исследование Symplicity III могло попасть большое количество пациентов с реактивной АГ. Отсутствие специальных требований к опыту оперирующего персонала в основной группе (где выполнена почечная денервация) также является существенным недостатком дизайна исследования, поскольку это не позволяет унифицировать выполнение процедуры во всех участвующих центрах. Несмотря на большое количество медицинских центров (более 80 на всей территории США), практический опыт оперирующего персонала фактически не учитывался при включении в протокол рандомизированного исследования. Из 140 эндоваскулярных специалистов, принимавших участие в исследовании, 120 выполняли процедуру почечной денервации впервые. Косвенным подтверждением низкой эффективности выполняемой процедуры послужили средние показатели снижения САД после денервации: если в Symplicity III они составили 14 мм рт. ст., то в исследованиях Symplicity I и II (где принимали участие специалисты с большим эндоваскулярным опытом) — снижение АД составило почти в 2 раза больше — 25 мм рт. ст.

Таким образом, подводя итог анализа Symplicity III, необходимо остановиться на двух клинических аспектах этого исследования: клинической безопасности и клинической эффективности. В первом аспекте результаты исследования выглядят убедительными: отсутствие значимых различий в частоте госпитальных осложнений между основной и контрольной группами говорит о том, что процедура денервации технически безопасна и не ухудшает течения АГ. Таким образом, этот метод лечения вполне может быть рекомендован при неэффективности многокомпонентной терапии

либо низкой приверженности терапии по различным причинам (ухудшение качества жизни, побочные эффекты препаратов, отсутствие субъективного улучшения самочувствия и другое). Относительно аспекта клинической эффективности результаты Simplicity III, несмотря на отсутствие доказанных преимуществ почечной денервации, продемонстрировали необходимость избирательного подхода к применению данного метода при лечении больных АГ. Подгрупповой анализ в зависимости от исходных клинико-демографических факторов продемонстрировал значительно меньшую эффективность почечной денервации у определенных категорий пациентов, в частности, у больных старше 65 лет и лиц негроидной расы. С одной стороны, эти результаты подтверждают гипотезу о том, что развитие АГ может быть обусловлено не только гиперактивацией симпатической нервной системы — хорошо известна, например, так называемая систолическая АГ у пожилых пациентов вследствие атеросклеротической ригидности аорты и магистральных сосудов. С другой стороны, полученные в Simplicity III результаты, несмотря на отсутствие убедительных доказательств эффективности метода, ставят новые задачи перед будущими исследованиями, прежде всего, поиск пациентов-респондеров с ожидаемым положительным эффектом от почечной денервации.

Необходимо отметить, что разнообразие патофизиологических процессов, пусковым механизмом которых является гиперактивация симпатической нервной системы, не исчерпывается АГ. Результаты крупных клинических исследований позволяют предположить, что денервация почечных артерий дает положительный эффект не только в отношении снижения АД, но и в отношении других патологий, вызванных хронической симпатической гиперактивностью.

В исследовании Witkowski A. I. и соавторов (2011) были изучены клинические эффекты ренальной денервации у 10 пациентов с сочетанием резистентной АГ, нарушением толерантности к глюкозе и дыхательным апноэ. Были исследованы следующие клинические параметры: динамика АД после процедуры, тест толерантности к глюкозе, концентрация гликированного гемоглобина, индекс апноэ-гиппноэ. Через 6 месяцев после проведенного лечения среднее снижение САД и диастолического АД составило 34/13 мм рт. ст. [10].

Существенные изменения наблюдались в результатах теста толерантности к глюкозе и содержании гликированного гемоглобина: средняя концентрация глюкозы после нагрузки составила 7,0 ммоль/л до проведения почечной абляции

и 6,4 ммоль/л через 6 месяцев ($p = 0,05$), концентрация гликированного гемоглобина снизилась с 6,1 до 5,6% ($p < 0,05$). Индекс апноэ-гиппноэ также претерпел существенные изменения через 6 месяцев: 16,3 событий за час до лечения и 4,5 — после лечения ($p = 0,059$).

В исследовании OLOMOUCI был включен 51 пациент с тяжелыми формами хронической сердечной недостаточности (III и IV функционального класса по NYHA) [11]. Больные были рандомизированы в следующие группы: группа проведения почечной денервации + медикаментозная терапия (31 пациент) и группа медикаментозной терапии (20 пациентов). Через год после проведенного лечения у больных в группе почечной денервации наблюдалось существенное изменение следующих показателей: увеличение фракции выброса левого желудочка ($25 \pm 12\%$ до лечения, $31 \pm 14\%$ после лечения, $p < 0,01$), снижение конечно-диастолического объема левого желудочка ($с 96 \pm 13$ до 85 ± 28 мл, $p < 0,01$), снижение конечно-систолического объема левого желудочка ($с 70 \pm 29$ до 59 ± 27 мл, $p < 0,01$), снижение концентрации натрийуретрического пептида ($с 5,897 \pm 3,558$ до $1,852 \pm 1,247$ пмоль/л, $p < 0,01$). При этом среднее снижение САД у пациентов с почечной денервацией составило 32 мм рт. ст., диастолического АД — 12,5 мм рт. ст. Необходимо отметить, что у пациентов в контрольной группе, где проводилась только медикаментозная терапия, значимых изменений ни одного из вышеперечисленных факторов не отмечалось.

Другая перспективная область применения почечной денервации — лечение нарушений ритма сердца. Несмотря на небольшой объем клинических наблюдений, первые результаты исследований в этой области выглядят многообещающе. Одним из самых распространенных негативных последствий структурной перестройки сердца на фоне АГ является гипертрофия левого желудочка. Хорошо известно, что гипертрофия левого желудочка ведет к нарушению диастолической функции, расширению полости левого предсердия, что в свою очередь является основным пусковым механизмом развития фибрилляции предсердий. Совершенно логичным является предположение, что уменьшение гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции после почечной денервации может сопровождаться снижением частоты развития фибрилляции предсердий. Подтверждение этому клиническому эффекту уже можно найти в клинических исследованиях. В рандомизированном отечественном исследовании была проведена радиочастотная изоляция устьев легочных вен у 27 пациентов с резистентной АГ и хронической формой фибрилляции предсердий [12].

У 13 из этих пациентов радиочастотную изоляцию провели одновременно с почечной денервацией. На протяжении года наблюдения рецидивы фибрилляции предсердий отсутствовали у 29% больных в группе радиочастотной абляции устьев легочных вен и у 69% больных в группе комбинированного вмешательства (РЧА + почечная денервация), $p = 0,033$. Также в отечественном исследовании (Покушалов Е. А. и соавторы, 2013) были изучены результаты комбинированного радиочастотного воздействия у 35 пациентов с АГ и фибрилляцией предсердий [13]. Комбинированное лечение (почечная денервация в сочетании с радиочастотной изоляцией устьев легочных вен) приводила не только к снижению АД, но и к существенно большему снижению рецидивов фибрилляции предсердий по сравнению с пациентами, где выполнялась только изоляция устьев почечных вен.

На сегодняшний день существуют клинические подтверждения, что снижение симпатической активности после ренальной денервации может приводить к снижению частоты желудочковых нарушений сердечного ритма. Так, в исследовании Афинского университета, результаты которого были представлены на сессии Американской коллегии кардиологов в 2013 году, почечная денервация была выполнена 14 пациентам с резистентной АГ и различными нарушениями ритма сердца [14]. Через месяц после проведенного лечения было отмечено значимое снижение желудочковой эктопической активности: средняя частота желудочковых экстрасистол снизилась с 2,23 до 0,39 эпизода в час ($p = 0,019$). При этом также наблюдалось значимое снижение наджелудочковой эктопической активности: частота всех наджелудочковых событий снизилась с 1,62 эпизода в час (перед проведением почечной абляции) до 0,72 эпизода в час (через месяц после лечения), $p = 0,039$.

В заключение необходимо отметить, что, учитывая последние научные данные, применение почечной денервации не ограничивается лечением резистентной АГ и ее осложнений, а, возможно, и клинически эффективно при различных заболеваниях, обусловленных патологической активацией симпатической нервной системы. Учитывая относительную молодость метода, отдаленные наблюдения ограничены непродолжительным сроком, и убедительных научных данных об улучшении отдаленного прогноза после почечной денервации нет. Тем не менее многие клинические исследования, включая рандомизированные, свидетельствуют о безопасности метода и отсутствии осложнений, связанных с техническими особенностями процедуры. Всё это оправдывает целесообразность

использования почечной абляции наряду с медикаментозной терапией в комплексном лечении различных сердечно-сосудистых патологий.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Volobuev AN, Koshev VI, Petrov ES. Biophysical principles of hemodynamics. New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2010. 215 p.
2. Evelyn KA, Singh MM, Chapman WP, Perera GA, Thaler H. Effect of thoracolumbar sympathectomy on the clinical course of primary (essential) hypertension. A ten-year study of 100 sympathectomized patients compared with individually matched, symptomatically treated control subjects. *Am J Med.* 1960;28:188–221.
3. Takahashi H, Iyoda I, Yamasaki H, Takeda K, Okajima H, Sasaki S et al. Retardation of the development of hypertension in DOCA-salt rats by renal denervation. *Jpn Circ J.* 1984;48(6):567–574.
4. Iversen BM, Kvam FI, Matre K, Ofstad J. Resetting of renal blood autoregulation during acute blood pressure reduction in hypertensive rats. *Am J Physiol.* 1998;275(2 Pt. 2):R343–R349.
5. OcHagan KP, Thomas GD, Zambraski EJ. Renal denervation decreases blood pressure in DOCA-treated miniature swine with established hypertension. *Am J Hypertens.* 1990;3(1):62–64.
6. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009;361(9):932–34.
7. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicenter safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373(9671):1275–81.
8. Esler MD, Krum H, Schlaich M, Schmieder RE, Böhm M, Sobotka PA; Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation.* 2012;126(25):2976–2982.
9. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT et al. SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1393–401. doi: 10.1056/NEJMoa1402670.
10. Witkowski AI, Prejbisz A, Florczak E, Kądziała J, Śliwiński P, Bieleń P et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension.* 2011;58(4):559–65. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173799.
11. Taborsky M. The effect of renal denervation in patients with advanced heart failure: The OLOMOUC I study. Presented at: European Society of Cardiology Congress; August 27, 2012; Munich, Germany.
12. Pokushalov EI, Romanov A, Corbucci G, Artyomenko S, Baranova V, Turov A, Shirokova N, Karaskov A, Mittal S, Steinberg JS. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(13):1163–70. doi: 10.1016/j.jacc.2012.05.036. Epub 2012 Sep 5.
13. Покушалов Е. А., Романов А. Б., Артеменко С. Н. Циркулярные изоляции легочных вен в сочетании с денервацией почечных артерий у пациентов с фибрилляцией предсердий и резистентной артериальной гипертензией. *Вестник аритмологии.*

2013;71:19–25. [Pokushalov EA, Romanov AB, Artemenko SN. Circular pulmonary vein isolation in combination with renal artery denervation in patients with atrial fibrillation and resistant arterial hypertension. Vestnik aritmologii. 2013;71:19–25. In Russian].

14. Tsioufis K. Ventricular arrhythmia episodes may decrease after renal denervation in resistant hypertensive patients. ACC meeting. 2013;15:58.

Информация об авторах:

Руденко Борис Александрович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России;

Шаноян Артём Сергеевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России;

Ахадова Анна Шакировна — врач кардиологического отделения ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России;

Власов Всеволод Юрьевич — научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России;

Андреевко Елена Юрьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России;

Бойцов Сергей Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России.

Author information:

Boris A. Rudenko, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Cath Laboratory Scientific Department, National Research Center for Preventive Medicine;

Artyom S. Shanoyan, MD, PhD, Head, Cath Laboratory Scientific Department, National Research Center for Preventive Medicine;

Anna Sh. Akhadova, MD, PhD, Physician, Cardiology Department, National Research Center for Preventive Medicine;

Vsevolod Yu. Vlasov, MD, Researcher, Cath Laboratory Scientific Department, National Research Center for Preventive Medicine;

Elena Yu. Andreenko, MD, PhD, Senior Researcher, Clinical Cardiology and Molecular Genetics Scientific Department, National Research Center for Preventive Medicine;

Sergey A. Boytsov, MD, PhD, DSc, Professor, Director, National Research Center for Preventive Medicine.