



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-41-50>
УДК 616.12-008.331.1-092:616.137.6-089.819-072.1

Роль вегетативного дисбаланса в патогенезе артериальной гипертензии и терапевтической эффективности ренальной денервации (обзор литературы)

И.А. Скомкина, В.Ф. Мордовин, А.Ю. Фальковская, И.В. Зюбанова,
В.А. Личикаки, М.А. Манукян, Е.И. Солонская,
А.А. Вторушина, С.А. Хунхинова, С.А. Афанасьев

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ),
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Несмотря на успехи клинической фармакологии и использование современных антигипертензивных препаратов, артериальная гипертензия (АГ) остается глобальной проблемой современного здравоохранения, основным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Это обуславливает необходимость более углубленного изучения патогенетических механизмов данного заболевания и разработки новых патогенетически обоснованных методов его лечения. С каждым годом публикуется все больше исследований, результаты которых свидетельствуют о значительной роли вегетативного дисбаланса в патогенезе заболевания. В статье представлены основные современные данные, касающиеся изучения этой проблемы. Проведен подробный анализ работ, посвященных роли симпатической гиперактивации в устойчивом повышении уровня артериального давления (АД) и развитии резистентных к фармакотерапии форм АГ. Особое внимание уделено влиянию современных методов эндоваскулярного воздействия на изменения степени выраженности иммуновоспалительных процессов, путем активации которых реализуются гипертензивные эффекты повышенной активности симпатической нервной системы. Описаны возможные механизмы терапевтической эффективности ренальной денервации (РДН) и перспективы дальнейшего клинического применения метода.

Ключевые слова:	артериальная гипертензия; сердечно-сосудистый риск; вегетативная нервная система; вегетативный дисбаланс; симпатическая нервная система; симпатическая активность; адренореактивность; иммуновоспалительные процессы; норадреналин; ренальная денервация.
Финансирование:	источник финансирования – гос. задание НИИК Томского НИМЦ, 122020300183-4 от 03.02.2022.
Для цитирования:	Скомкина И.А., Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Зюбанова И.В., Личикаки В.А., Манукян М.А., Солонская Е.И., Вторушина А.А., Хунхинова С.А., Афанасьев С.А. Роль вегетативного дисбаланса в патогенезе артериальной гипертензии и терапевтической эффективности ренальной денервации (обзор литературы). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(3):41–50. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-41-50 .

The role of autonomic imbalance in the pathogenesis of hypertension and the therapeutic effectiveness of renal denervation (literature review)

Irina A. Skomkina, Victor F. Mordovin, Alla YU. Falkovskaya, Irina V. Zyubanova, Valeriia A. Lichikaki, Musheg A. Manukyan, Ekaterina I. Solonskaya, Anastasiya A. Vtorushina, Simzhit A. Khunkhinova, Sergej A. Afanasiev

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC),
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Arterial hypertension (AH) remains a global problem of modern healthcare, since, despite advances in clinical pharmacology and the use of modern antihypertensive drugs, it continues to be a major risk factor for cardiovascular complications. This necessitates a more in-depth study of the pathogenetic mechanisms of this disease and the development of new pathogenetically based methods of its treatment. Every year more and more studies are published, the results of which indicate the significant role of autonomic imbalance in the pathogenesis of the disease. The article presents the main modern data concerning the study of this problem. A detailed analysis of works devoted to the role of sympathetic hyperactivation in a sustained increase in blood pressure (BP) and the development of pharmacotherapy-resistant forms of hypertension (RAH) was carried out. Particular attention is paid to the influence of modern endovascular methods on changes in the severity of immunoinflammatory processes, through the activation of which the hypertensive effects of increased activity of the sympathetic nervous system are realized. Possible mechanisms of the therapeutic effectiveness of renal denervation and prospects for further clinical application of the method are described.

Keywords:	hypertension; cardiovascular risk; autonomic nervous system; autonomic imbalance; sympathetic nervous system; sympathetic activity; adrenoreactivity; inflammation; norepinephrinerenal denervation.
Funding:	the reported study was funded by the expense of Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC; registration 122020300183-4 dated 03.02.2022.
For citation:	Skomkina I.A., Mordovin V.F., Falkovskaya A.YU., Zyubanova I.V., Lichikaki V.A., Manukyan M.A., Solonskaya E.I., Vtorushina A.A., Khunkhinova S.A., Afanasiev S.A. The role of autonomic imbalance in the pathogenesis of hypertension and the therapeutic effectiveness of renal denervation (literature review). <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(3):41–50. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-41-50 .

Введение

Артериальная гипертензия (АГ), поражающая более 1 млрд взрослого населения планеты, остается глобальной проблемой современного здравоохранения [1]. Согласно результатам исследований, за последние 30 лет количество больных с АГ увеличилось вдвое [2].

Высокое артериальное давление (АД) является основной причиной смерти, ежегодно унося во всем мире около 8,5 млн жизней. АГ – ведущий фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и цереброваскулярных осложнений; примерно в 50% случаев именно АГ способствует развитию ишемической болезни сердца и инсульта. В 2019 г. число больных, умерших по причине осложнений АГ, составило 10,9 млн человек [3].

Несмотря на успехи клинической фармакологии и использование современных антигипертензивных препаратов, у значительного числа больных АГ достигнуть целевых уровней АД не удается, и у них сохраняется высокий риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Это

обуславливает необходимость более глубокого понимания механизмов развития заболевания и разработки на этой основе новых патогенетически обоснованных методов лечения.

Методы оценки активности симпатической нервной системы

В патогенезе АГ значительную роль играет вегетативная нервная система, которая представляет собой комбинации афферентных и эфферентных нервов, соединяющие головной мозг с висцеральными эффекторами во всем теле. Две ветви вегетативной нервной системы (парасимпатическая и симпатическая) включают параллельные, но дифференциально регулируемые нейронные пути. Симпатическая и парасимпатическая нервные системы соответствуют двум противодействующим силам, при этом парасимпатическая часть отвечает за реакцию «отдохнуть и переварить», а симпатическая – за реакцию «борьбы или бегства». Действия симпатической

и парасимпатической нервной системы не ограничиваются экстремальными и острыми раздражителями, они также могут глубоко модулировать хронические реакции в органах-мишенях, а дисбаланс регуляции вегетативной нервной системы приводит к возникновению ССЗ.

Разработка методов микронейрографии, позволяющих непосредственно регистрировать электрическую активность постганглионарных симпатических эфферентов, которые иннервируют сосудистую сеть скелетных мышц, способствовала значительному прогрессу в изучении функциональной активности симпатической нервной системы при АГ. Использование этих методов и биохимическое определение уровней норадреналина имело существенное значение для понимания патофизиологии АГ.

Метаанализ 63 исследований, выполненных с определением активности мышечного симпатического нерва (MSNA), включал 1 216 пациентов. Было продемонстрировано, что MSNA была значительно выше (в 1,5 раза, $p < 0,001$) при легкой, средней и тяжелой АГ по сравнению с контрольной группой, а также при пограничной АГ, гипертензии «белого халата» и маскированной гипертензии [4]. Примечательно, что повышение MSNA отмечалось не только при нелеченой, но и при леченой гипертензии ($p < 0,001$ в обоих случаях), что было напрямую связано с офисным и среднесуточным АД ($r = 0,67$ и $r = 0,83$ соответственно; $p < 0,001$), а также обратно пропорционально частоте сердечных сокращений (ЧСС) ($r = -0,38$; $p < 0,001$), уровню норадреналина в плазме крови ($r = 0,28$; $p < 0,001$) и индексу массы миокарда левого желудочка ($r = 0,27$; $p < 0,001$).

Определение суточной экскреции катехоламинов также имеет существенное значение для оценки симпатической активности. В исследовании, включавшем 1 925 пациентов, было показано, что между 24-часовой экскрецией норэпинефрина с мочой и тяжестью АГ наблюдалась статистически значимая положительная взаимосвязь. Так, чем выше было АД, тем более высокими были показатели экскреции норэпинефрина с мочой: группа с нормальным АД – 221 ± 13 нмоль/24 ч; АГ 1-й степени – 254 ± 8 нмоль/24 ч; АГ 2-й степени – 263 ± 7 нмоль/24 ч; АГ 3-й степени – 296 ± 12 нмоль/24 ч ($p < 0,001$). Выявленная взаимосвязь оставалась очень значимой после поправки на показатели креатинина, возраст, пол и вес пациента. Различий в отношении экскреции дофамина или адреналина с мочой обнаружено не было. Увеличение выведения норадреналина было зарегистрировано у пациентов, принимавших β -адреноблокаторы или дигидропиридиновые антагонисты кальция длительного действия [5].

Проведение этих достаточно сложных исследований на данный момент остается прерогативой специализированных центров. В клинической практике широко применяются косвенные показатели оценки симпатической активности, одним из которых является изменение ЧСС. Было показано, что ЧСС служит независимым маркером сердечно-сосудистого риска при различных клинических состояниях, включая АГ, причем увеличение этого показателя коррелирует со степенью нейроадренергической перегрузки и уровнями норадреналина в плазме крови [6, 7].

Клиническая значимость измерения ЧСС подтверждена включением повышенной ЧСС в список сердечно-сосудистых факторов риска в современных руководствах по АГ. Согласно этим документам, ЧСС больше 80 уд/мин является пороговым значением, выше которого увеличивается сердечно-сосудистый риск¹. Получены данные, свидетельствующие о том, что значения ЧСС более 80 уд/мин точно отражают повышение симпатического сердечно-сосудистого тонуса, который оценивается на основании показателей микронейрографии и уровня норадреналина в плазме крови [8]. Имеющиеся сведения подчеркивают важность оценки ЧСС для получения информации о профиле сердечно-сосудистого риска у каждого конкретного пациента с АГ, а также для определения степени выраженности симпатической гиперактивации.

Роль симпатической нервной системы в патогенезе артериальной гипертензии

По результатам проведенных исследований была доказана роль гиперсимпатикотонии в устойчивом повышении уровня АД и в возникновении хронической АГ, при которой возрастает сосудистая реактивность, усиливаются вазоконстрикторные реакции на норадреналин. Важно отметить, что степень активации симпатической нервной системы увеличивается от пограничного, легкого и умеренного до тяжелого гипертензивного состояния. Различные клинические фенотипы АГ (пограничная гипертензия, гиперкинетическая гипертензия у молодых, гипертензия среднего возраста, систолическая гипертензия у пожилых людей, гипертензия «белого халата», маскированная гипертензия и гипертензия, связанная с обструктивным апноэ во сне) проявляются как общие реакции активации симпатической нервной системы. Одним из основных клинических проявлений адренергической активации является 24-часовая нагрузка повышенным АД, которая при некоторых клинических состояниях более тесно связана с симпатической функцией, чем офисное АД. Наличие сопутствующего поражения органов-мишеней сопровождается дальнейшим устойчивым усилением симпатического сердечно-сосудистого тонуса. Коморбидные клинические состояния, такие как ожирение, обструктивное апноэ сна, метаболический синдром, застойная сердечная недостаточность и почечная недостаточность могут дополнительно усиливать уже повышенный нейроадренергический тонус, обнаруживаемый при неосложненной АГ. Также получены доказательства того, что изменения симпатической нервной системы можно модулировать с помощью нефармакологических и фармакологических вмешательств, в настоящее время используемых для лечения АГ [9].

Роль стресса в качестве этиологического фактора АГ напрямую связана с дисфункцией вегетативной нервной системы. Механизмы длительного повышения АД, вызванного хроническим стрессом, гораздо более сложны и многофакторны, чем реакция на острый стресс. В условиях хронического стресса происходит повторная и / или постоянная активация симпатической нервной системы, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что

¹ См.: Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. ESC Scientific Document Group 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339; а также: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.

приводит к повышению АД и повреждению сосудистого эндотелия. При хроническом стрессе активация нейроэндокринной системы запускает воспалительную реакцию за счет стимуляции цитокинов и выработки реагентов острой фазы, что может способствовать еще большему нарушению функции эндотелия. Эндотелий является эндокринным гомеостатическим органом, регулирующим тонус и структуру сосудов. Нарушение эндотелиальной функции приводит к повышению вазомоторного тонуса, клеточной гипертрофии и ремоделированию. Измененный эндотелий становится проатеросклеротической структурой и источником продукции прогипертензивных субстратов из артериальной стенки, таких как активные формы кислорода, тромбоксан А₂, эндотелин и простагландин H₂. Описанные изменения могут способствовать хроническому повышению АД. Дополнительное значение в поддержании высокого АД, связанного с хроническим стрессом, имеют психо-поведенческие факторы. Так, при хроническом психологическом стрессе увеличивается риск нездорового образа жизни, такого как отсутствие физической активности, курение и чрезмерное употребление алкоголя, которые также являются факторами риска АГ [10, 11]. Подобным образом влияют и сопутствующие психические расстройства, такие как депрессия, которые могут вызывать или усугублять АГ путем возникновения дисфункции вегетативной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем [12].

Медикаментозные способы снижения гиперсимпатикотонии

Устойчивое повышение симпатической активности вегетативной нервной системы в значительной степени определяет особенности клинического течения, прогноз заболевания и эффективность проводимой терапии при АГ. Антигипертензивная терапия благоприятно влияет на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, однако у пациентов с АГ даже при условии достижения целевых уровней АД на фоне лечения сердечно-сосудистый риск остается выше, чем у контрольной группы пациентов с нормальными значениями АД. Фармакотерапия при АГ не полностью устраняет адренергическую перегрузку, оставляя симпатическую функцию выше, чем у людей с нормальным АД. На основании этого можно сделать вывод, что, несмотря на медикаментозную терапию, значительная часть гиперактивации симпатической нервной системы остается необратимой, что может неблагоприятно влиять на профиль сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ, получающих антигипертензивные препараты, тем более что часть пациентов не всегда привержены назначенному лечению. Установлено, что до 50% больных частично или полностью перестают соблюдать режим лечения в течение 1 года после начала фармакотерапии [13].

Снижение гиперсимпатикотонии на фоне медикаментозной терапии может иметь ряд благоприятных сердечно-сосудистых и кардиометаболических эффектов. Наиболее важными из них являются: равномерный контроль АД в течение 24-часового периода, снижение вариабельности 24-часового АД, регрессия повреждения органов-мишеней и улучшение метаболических функций, нарушение которых связано с АГ. Важно отметить неоднозначность данных, о влиянии антигипертензивных препаратов на симпатическую активность сердечно-сосудистой системы.

Это относится в том числе и к бета-блокаторам [14], действие которых основано на блокировании пресинаптических бета-адренорецепторов периферической нервной системы, в меньшей степени влияющих на ее более центральные компоненты. Эффект бета-блокаторов на функцию барорефлекса также является весьма неоднородным.

Ранее считалось, что препараты из класса диуретиков почти всегда вызывают симпатическую активацию. Но на данный момент установлено, что действие различных мочегонных соединений на нейроадренергическую функцию разнородно. Например, хлорталидон, особенно в дозе более 25 мг в сутки, усиливает эту функцию, а гидрохлоротиазид и индапамид не оказывают на нее существенного влияния [15, 16].

Имеются данные о значительном подавлении симпатической активности препаратами из группы антагонистов альдостерона при их изолированном приеме или в комбинации с другими препаратами. Этот эффект был выявлен при оценке симпатического нервного возбуждения с помощью анализа уровня норадреналина в венозной плазме, регистрации эфферентного постганглионарного мышечного симпатического нервного движения в малоберцовом нерве и прямой оценки системной скорости распространения норадреналина [17].

Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (нифедипин короткого действия и в меньшей степени амлодипин и фелодипин) вызывают гиперактивацию симпатической нервной системы, что проявляется в увеличении ЧСС, низкочастотного компонента вариабельности ритма сердца, повышении уровня норадреналина в плазме и активности мышечных симпатических нервов. Влияние пролонгированных форм нифедипина, леркамена и лацидипина на показатели симпатической активности менее выражено или отсутствует [18].

Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II уменьшают активность симпатической нервной системы на уровне ее центральных компонентов и могут оказывать ингибирующее действие на уровне периферических нервных окончаний путем снижения скорости распространения адренергического нейротрансмиттера, но клиническая значимость этих эффектов в настоящее время не подтверждена [19].

На основании вышеизложенного нужно отметить, что полученные к настоящему времени данные убедительно свидетельствуют о том, что важной целью антигипертензивного лечения должно являться снижение гиперсимпатикотонии, которое вместе с достижением контроля АД позволит получить больший эффект в отношении протекции сердечно-сосудистой системы.

Важно понимать, что антигипертензивные препараты, независимо от их типа, могут способствовать снижению, а не полной нормализации показателей функциональной активности симпатической нервной системы. Таким образом, несмотря на фармакотерапию, риск возникновения органических осложнений АГ остается достаточно высоким, так как в патогенезе этих осложнений большая роль отводится гиперактивации симпатической нервной системы [20].

Ренальная денервация: патофизиологическая обоснованность метода, широта применения, возможные предикторы эффективности

С учетом значительной роли симпатической нервной системы в патогенезе АГ был разработан метод эндоваскулярного воздействия на локальный компонент этой си-

стемы – ренальная денервация (РДН). Патогенетические механизмы гипотензивного действия РДН продолжают изучаться с целью оптимизации показаний для проведения вмешательства, что позволит обеспечить длительное сохранение эффективности процедуры. Предполагалось, что гипотензивный эффект этой процедуры обусловлен прогрессирующим снижением активности почечного афферентного нерва, но в результате специальных исследований было выявлено, что после РДН угнетение симпатического оттока из центральной нервной системы наиболее выражено к 3-му мес. наблюдения, и в дальнейшем степень этих изменений не увеличивается [21]. Поэтому следует обратить внимание на данные, согласно которым гипертензивные эффекты повышения тонуса симпатической нервной системы реализуются в значительной степени через активацию иммуновоспалительных процессов. При этом существенное значение в механизмах терапевтической эффективности РДН отводится ее влиянию на активность воспалительных процессов. В результате исследований получены данные, согласно которым выраженное снижение уровней АД под влиянием РДН ассоциировано с понижением уровней моноцитарного хемотаксического белка-1, интерлейкинов 6, 1 β и 12, а также фактора некроза опухоли (ФНО- α) через 3 и 6 мес. после процедуры [22, 23]. При изучении более отдаленных результатов вмешательства были получены аналогичные результаты. Так, было обнаружено, что снижение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), альдостерона и активного ренина сохраняется на протяжении 2 лет после РДН и ассоциируется не только со снижением уровней АД, но и с уменьшением массы миокарда левого желудочка. При этом корреляция регрессии гипертрофии левого желудочка со степенью снижения АД отсутствует, что подтверждает прямой кардиопротективный эффект РДН. Также обнаружено, что у пациентов с резистентной АГ значимое прогрессирующее снижение уровня ФНО- α и СРБ наблюдалось уже через 6 мес. после вмешательства, а к 2 годам оно достигло статистической значимости [24–26]. Эти данные подтверждают гипертензивные эффекты симпатической гиперактивации, обусловленные активацией иммуновоспалительных процессов.

На основании проведенных исследований можно сделать вывод, что из всех методов, применяемых для лечения пациентов с АГ, только эндоваскулярное воздействие на почечные нервы эффективно снижает уровни АД и к тому же подавляет патологическое повышение иммуновоспалительной активности, что в совокупности с подтвержденным симпатолитическим действием вмешательства обеспечивает его дополнительное органопро-тективное действие [27, 28].

В последнее время активно изучаются вопросы, касающиеся возможной реиннервации после проведения РДН. Как функциональная, так и анатомическая реиннервация почечных нервов были зарегистрированы в течение 12 нед. после хирургического проведения РДН у крыс, хотя за период наблюдения уровни норадреналина в почках не возвращались к исходным значениям [29]. У здоровых овец как анатомические, так и функциональные признаки афферентной и эфферентной реиннервации были обнаружены через 11 мес. после проведения РДН (катетер Symplicity Flex), что сопровождалось почти полным восстановлением уровней норадреналина [30]. В статье К. Katsurada и К. Kario, освещающей анатомиче-

ские и функциональные состояния почечных нервов после РДН, был сделан вывод о том, что при анатомической реиннервации не всегда наблюдается функциональная реиннервация. Вместе с тем вопросы различия эффектов РДН и процесса реиннервации при физиологических и патологических состояниях требуют дальнейшего изучения [32].

Важно отметить, что у больных АГ после проведения РДН гипотензивный эффект процедуры сохраняется на протяжении 3 и более лет. Это ставит под сомнение развитие у них реиннервации, что существенно важно для клинического использования метода [32]. Но следует учитывать, что показатели эффективности РДН существенно варьируют, и до настоящего времени трудно спрогнозировать, какие пациенты могут получить наибольшую пользу от применения этой методики. В связи с этим выбор идеальной целевой группы пациентов, у которых можно достичь максимального клинического эффекта после проведения РДН, является критическим вопросом.

Как известно, АГ может проявляться как первичная, или эссенциальная, гипертензия или как вторичная гипертензия, вызванная такими причинами, как заболевание почек, синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС), стеноз почечной артерии и другие. Пациенты с вторичной гипертензией обычно исключались из исследования на первом этапе, если причина вторичной гипертензии установлена на ранней стадии [33]. Поэтому вопрос о том, подходят ли пациенты с вторичной гипертензией для проведения РДН, остается открытым. При СОАС наблюдаются повышенная симпатическая активность и АГ, что свидетельствует в пользу вероятной эффективности РДН, так как гиперактивность симпатической нервной системы и специфические симпатические перекрестные связи между почками и мозгом являются основным механизмом, на который предположительно должна воздействовать процедура. Подтверждением этой гипотезы являются результаты рандомизированного контролируемого исследования, в котором отмечалось снижение уровней АД после РДН у пациентов с АГ и СОАС через 3 и 6 мес. наблюдения, благодаря чему можно предположить, что эти пациенты являются еще одной группой больных, которые могут стать кандидатами для проведения РДН. У пациентов как с АГ, так и с заболеванием почек бывает сложно дифференцировать точную причину и осложнение заболевания. Но имеются данные, свидетельствующие о безопасности и эффективности РДН для снижения высокого АД у пациентов с нарушенной функцией почек [34, 35].

Причиной более успешного снижения АД с помощью РДН у пациентов с тяжелой АГ является ее связь с повышенным симпатическим тонусом. С этим предположением согласуется то, что прогностическое значение ночного систолического АД и его вариабельности для ответа АД на РДН обусловлено влиянием симпатической нервной системы в поддержании повышенного АД в ночной период времени [36, 37].

В ранних клинических исследованиях РДН проводилась одновременно с приемом нескольких антигипертензивных препаратов, и одним из критериев включения в исследование была РАГ, которая по определению представляет собой отсутствие достижения целевого уровня АД, несмотря на одновременное применение как минимум 3 антигипертензивных препаратов разных классов, принимаемых в максимально переносимых дозах, одним из которых является диуретик. Это стало причиной

искажения результатов, так как без объективной оценки приверженности к лечению сложно дифференцировать эффект лекарств и устройств и определить наличие аддитивных эффектов дивайсов [38].

Отсутствие значимой разницы между РДН и фиктивной группой, наблюдаемой в исследовании SYMPLICITY HTN-3, могло быть обусловлено повышенной приверженностью к лечению в фиктивной контрольной группе, что приводило к сопоставимому снижению АД. В исследовании SYMPATHY, где выполнялась объективная оценка приверженности к лечению, изменение дневного амбулаторного систолического АД через 6 мес. было на 2,0 мм рт. ст. меньше в группе РДН по сравнению с группой, получавшей только медикаментозную терапию, однако у пациентов, стабильно приверженных лечению во время наблюдения, изменение дневного амбулаторного систолического АД было на 3,3 мм рт. ст. больше в группе РДН по сравнению с группой контроля. На основании этого можно сделать вывод о том, что несбалансированная приверженность к лечению может быть искажающим фактором при определении эффекта РДН [39].

В исследовании DENERHTN, где несоблюдение режима приема лекарственных препаратов было одинаково высоким в группе РДН и в контрольной группе, более выраженное снижение АД наблюдалось при сочетании РДН и стандартизированной поэтапной антигипертензивной терапии по сравнению с получением только стандартного поэтапного антигипертензивного лечения. Обращает на себя внимание, что РДН на фоне отсутствия приема антигипертензивных препаратов значительно снизила офисное и 24-часовое АД по сравнению с ложным контролем, согласно исследованиям SPYRAL HTN-OFF MED и RADIANCE-HTN SOLO, включавшим пациентов, которые либо не принимали лекарства вовсе, либо у которых после отмены препаратов прошло 3–4 нед. Эти данные позволили обосновать эффективность вмешательства, избежав при этом различной приверженности пациентов к лечению [40].

Проблема определения показателей, которые позволяют интраоперационно оценивать полноту денервации во время выполнения процедуры, до сих пор изучена недостаточно. Было предложено несколько непосредственных маркеров, включая изменения параметров почечного кровотока, содержание в крови нейротрофического фактора головного мозга и реакцию АД на стимуляцию почечных нервов катетером [41, 42]. Но клиническая значимость использования этих подходов остается недостаточно подтвержденной и нуждается в дальнейшем изучении. Именно поэтому ведется поиск эффективных прогностических факторов, которые можно использовать в качестве доступных для широкого клинического применения критериев отбора больных с РАГ для симпатической денервации почек. По данным наших исследований, в качестве возможного предиктора ответа на РДН оценивалась β -адренореактивность эритроцитарных мембран (β -АРМ). В результате были получены данные, что при исходном систолическом АД > 170 мм рт. ст. и β -АРМ > 40 усл. ед. снижение систолического АД составило 17 мм рт. ст., эффективность РДН была равна 100%, а при исходном систолическом АД < 170 мм рт. ст. и β -АРМ < 40 усл. ед. систолическое АД снизилось в среднем на 4,21 мм рт. ст., что свидетельствует о недостаточной эффективности процедуры [43]. Данный метод на основе суммарной оценки исходных уровней

систолического АД и β -АРМ позволяет прогнозировать антигипертензивную эффективность РДН у больных резистентной АГ и оптимизировать отбор пациентов на это вмешательство.

Следует отметить, что выявление в клинической практике пациентов с гиперактивацией симпатической нервной системы, особенно с повышенной симпатической активностью почечных нервов, сопряжено с определенными сложностями. В качестве наиболее точного маркера почечной симпатической активности может быть выбрана скорость распространения почечных спilloверов норадреналина. Однако ее определение проводится инвазивно, для чего требуется инфузия меченного радиоактивным изотопом норадреналина и забор венозной крови из центральных катетеров, что делает этот метод менее доступным для широкого клинического использования. Согласно имеющимся результатам исследований, после проведения РДН наблюдалось значительное снижение почечного выброса норадреналина (47%) и офисного АД на 22/12 мм рт. ст. [44].

При использовании исходного симпатического тонуса перед РДН в качестве предиктора ответа на вмешательство имеются ограничения в его оценке, в связи с чем лучшими маркерами тонуса симпатической нервной системы и потенциальными предикторами ответа на РДН предлагается считать немедленные физиологические реакции. Y. Xu и соавт. выдвинули предположение, что долгосрочное сохранение эффективности процедуры может быть предсказано на основании повышения АД во время радиочастотного воздействия и степени положительных изменений после него [45]. Исследователи выявили резкое различие в изменениях АД при стимуляции почечных нервов до и после вмешательства, которое имело положительную корреляцию с изменениями показателей 24-часового амбулаторного мониторинга АД через 3–6 мес. после РДН (как с систолическим, так и диастолическим АД). Таким образом, авторы пришли к выводу, что чем более значимо данное различие, тем более выражено долгосрочное снижение уровней АД [46].

Опубликованные данные свидетельствуют о том, что больные с АГ и «нормальной» симпатической активностью являются потенциальными кандидатами для выполнения РДН, независимо от использования прямых или непрямых методов для оценки тонуса симпатической нервной системы. Однако продолжают исследоваться и другие факторы, позволяющие сделать прогноз о реакции АД на РДН. Например, было обнаружено, что амбулаторное АД после процедуры у лиц женского пола снижается более выражено [47]. В настоящее время причина данной взаимосвязи остается не до конца изученной, предположительно она обусловлена различиями в нейровегетативных показателях и / или неодинаковой приверженностью к приему антигипертензивных препаратов у мужчин и женщин. Также, согласно некоторым данным, одним из предикторов ответа на РДН может являться артериальная жесткость. В ряде исследований у пациентов с меньшей артериальной жесткостью, измеренной по индексу жесткости артерий и скорости пульсовой волны, наблюдался лучший эффект от РДН по сравнению с пациентами, у которых жесткость артерий была повышена [48, 49].

При оценке результатов исследований SYMPLICITY HTN-3 регистра SYMPLICITY было отмечено, что для изолированной систолической гипертензии характерно повы-

шение артериальной жесткости и менее выраженный ответ на вмешательство, чем у пациентов с сочетанием систолической и диастолической гипертензии [50, 51]. Снижение ответа на РДН при повышении артериальной жесткости обусловлено наличием более выраженных структурных изменений и снижением нейрогенного компонента гипертензии. Однако это не означает, что потенциальная польза от РДН у больных с повышенной жесткостью артерий отсутствует. При исследовании пациентов с резистентной АГ отмечалось уменьшение артериальной жесткости после процедуры, определяемое на основании снижения скорости пульсовой волны, которое нельзя было объяснить только падением уровня АД. Авторами было выдвинуто предположение о снижении симпатических влияний на сосудистую стенку после РДН, что способствовало улучшению механических свойств артерий [52]. Согласно более поздним результатам регистра SYMPLICITY, у пациентов с изолированной систолической АГ и комбинированной систоло-диастолической АГ наблюдалось достаточное снижение уровней АД в ответ на РДН [53].

В исследованиях, где принимали участие пациенты с резистентной АГ и сахарным диабетом (СД) 2-го типа, гипотензивный эффект РДН у пациентов с изолированной систолической АГ и комбинированной систоло-диастолической АГ также был сопоставимым. Доказано, что изменение упруго-эластических свойств артериальной стенки является важным, но не единственным механизмом развития резистентной АГ. Большую роль в патогенезе резистентной АГ, особенно при СД, играет избыточное удержание натрия и воды под влиянием гиперсимпатикотонии и структурно-функциональных изменений почек. Дополнительная задержка жидкости при СД происходит в результате повышения экспрессии генов ангиотензиногена в почечной ткани, активации экспрессии транспортеров натрия в дистальном сегменте нефрона и глюкозо-натриевого ко-транспортера 2-го типа в его проксимальных отделах, а также развитие вторичного гиперальдостеронизма под влиянием альдостерон-стимулирующего действия адипоцитов. Выявлено, что гиперурикемия, встречающаяся у пациентов с СД, также способствует усилению реабсорбции натрия и воды. В связи с этим антигипертензивный эффект вмешательства у больных СД может быть следствием сочетанного влияния процедуры как на сосудистую жесткость, так и на объемзависимый механизм повышения АД. Таким образом, высокая степень вовлеченности задержки жидкости в патофизиологию повышения АД принципиально отличает резистентную АГ у больных с СД от пациентов без нарушений углеводного обмена, в том числе при изолированной систолической АГ. Именно поэтому проведение РДН у больных СД представляется патофизиологически обоснованным. Более того, пациенты с изолированной систолической

АГ в сочетании с СД, в отличие от таковых без диабета, могут получать большую пользу от РДН вследствие очень весомого вклада объемзависимых механизмов повышения АД. Примечательно, что у этой категории больных предикторами ответа на РДН, по данным линейного регрессионного анализа, были не только параметры АД, но и такие маркеры симпатической активности, как уровень метанефринов в суточной моче и среднесуточная вариабельность систолического АД, а также биомаркеры сосудистой жесткости в виде плазменной концентрации ТИМП-1 в плазме крови [54].

Также в качестве факторов, которые могут использоваться для прогнозирования ответов на РДН, предлагается использовать выраженную эндотелиальную дисфункцию и повышенный вазомоторный тонус [55].

Потенциально прогностическим показателем может являться высокая ЧСС, так как зарегистрирована связь исходной ЧСС более 70 уд/мин с более значимым эффектом от РДН в виде снижения среднего офисного, 24-часового, дневного и ночного систолического АД через 3 мес. наблюдения [56].

Выделена еще одна группа пациентов, которые подлежат рассмотрению в качестве потенциальных кандидатов на РДН, – это пациенты с наличием поражения органов-мишеней при АГ, потому что существует вероятность получения ими дополнительной клинической пользы от вмешательства [57].

В исследовании, основанном на оценке изменения бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной АГ после РДН, через 2 года после вмешательства была выявлена зависимость выраженности антигипертензивных и кардиопротективных эффектов РДН от степени снижения адренореактивности в ближайшее время после процедуры [58]. Описанное снижение β -АРМ может расцениваться как отражение влияния РДН. В соответствии с этим может быть сделано предположение о том, что слабо выраженный антигипертензивный эффект РДН или его отсутствие могут являться следствием недостаточной «полноты» денервации. Подтверждение справедливости этого предположения требует дальнейших исследований.

Заключение

АГ является одним из главных факторов риска развития ССЗ и смертности. Существенное значение в механизмах развития АГ имеет вегетативный дисбаланс, а его коррекция сопровождается выраженным антигипертензивным эффектом. В связи с этим в настоящее время большое внимание уделяется разработке и реализации методов лечения, действие которых связано с влиянием на основные звенья патогенеза данного заболевания. Одним из таких перспективных методов является РДН.

Литература / References

1. Nguyen T.N., Chow C.K. Global and national high blood pressure burden and control. *Lancet*. 2021;398(10304):932–933. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01688-3.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957–980. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
3. GBD 2019 Risk Factors Collaborators (2020) 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;396:1223–1249. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
4. Grassi G., Pisano A., Bolignano D., Seravalle G., D'Arrigo G., Quarti-Trevano F. et al. Sympathetic nerve traffic activation in essential hypertension and its correlates: Systematic reviews and meta-analyses. *Hypertension*. 2018;72(2):483–491. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.118.11038.
5. Missouris C.G., Markandu N.D., He F.J., Papavasileiou M.V., Sever P., MacGregor G.A. Urinary catecholamines and the relationship with blood pressure and pharmacological therapy. *J. Hypertens*. 2016;34(4):704–709. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000843.
6. Mancia G., Masi S., Palatini P., Tsioufis C., Grassi G. Elevated heart rate

- and cardiovascular risk in hypertension. *J. Hypertens.* 2021;39(6):1060–1069. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002760.
7. Dell'Oro R., Quarti-Trevano F., Seravalle G., Bertoli S., Lovati C., Mancia G. et al. Limited reliability of heart rate as a sympathetic marker in chronic kidney disease. *J. Hypertens.* 2021;39(7):1429–1434. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002763.
8. Grassi G., Quarti-Trevano F., Seravalle G., Dell'Oro R., Facchetti R., Mancia G. Association between the European Society of Cardiology/European Society of hypertension heart rate thresholds for cardiovascular risk and neuroadrenergic markers. *Hypertension.* 2020;76(2):577–582. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14804.
9. Grassi G. Sympathomodulatory effects of antihypertensive drug treatment. *Am. J. Hypertens.* 2016;29(6):665–675. DOI: 10.1093/ajh/hpw012.
10. Spruill T.M., Butler M.J., Thomas S.J., Tajeu G.S., Kalinowski J., Castañeda S.F. et al. Association between high perceived stress over time and incident hypertension in black adults: Findings from the Jackson heart study. *J. Am. Heart Assoc.* 2019;8(21):e012139. DOI: 10.1161/JAHA.119.012139.
11. Gordon A.M., Mendes W.B. A large-scale study of stress, emotions, and blood pressure in daily life using a digital platform. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2021;118(31):e2105573118. DOI: 10.1073/pnas.2105573118.
12. Song X., Zhang Z., Zhang R., Wang M., Lin D., Li T. et al. Predictive markers of depression in hypertension. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(32):e11768. DOI: 10.1097/MD.00000000000011768.
13. Berra E., Azizi M., Capron A., Høieggren A., Rabbia F., Kjeldsen S.E. et al. Evaluation of adherence should become an integral part of assessment of patients with apparently treatment-resistant hypertension. *Hypertension.* 2016;68(2):297–306. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07464.
14. Розанов А.В., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. Роль активации симпатической нервной системы в патогенезе артериальной гипертонии и выборе способа лечения артериальной гипертонии. *Евразийский кардиологический журнал.* 2018;(3):88–90.
15. Rozanov A.V., Kotoskaya Yu.V., Tkacheva O.N. The role of activation of the sympathetic nervous system in the pathogenesis of arterial hypertension and the choice of a method for the treatment of arterial hypertension. *Eurasian cardiological journal.* 2018;(3):92–94. (In Russ.). DOI: 10.38109/2225-1685-2018-3-88-94.
16. Dorresteyn J.A., Schrover I.M., Visseren F.L., Scheffer P.G., Oey P.L., Danser A.H. et al. Differential effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, sympathoinhibition and diuretic therapy on endothelial function and blood pressure in obesity-related hypertension: a double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *J. Hypertens.* 2013;31(2):393–403. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32835b6c02.
17. Menon D.V., Arbiqee D., Wang Z., Adams-Huet B., Auchus R.J., Vongpatanasin W. Differential effects of chlorthalidone versus spironolactone on muscle sympathetic nerve activity in hypertensive patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(4):1361–1366. DOI: 10.1210/jc.2008-2660.
18. Raheja P., Price A., Wang Z., Arbiqee D., Adams-Huet B., Auchus R.J. et al. Spironolactone prevents chlorthalidone-induced sympathetic activation and insulin resistance in hypertensive patients. *Hypertension.* 2012;60(2):319–325. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194787.
19. Grassi G., Seravalle G., Turri C., Bolla G., Mancia G. Short- versus long-term effects of different dihydropyridines on sympathetic and baroreflex function in hypertension. *Hypertension.* 2003;41(3):558–562. DOI: 10.1161/01.HYP.0000058003.27729.5A.
20. Struck J., Muck P., Trübger D., Handrock R., Weidinger G., Dendorfer A. et al. Effects of selective angiotensin II receptor blockade on sympathetic nerve activity in primary hypertensive subjects. *J. Hypertens.* 2002;20(6):1143–1149. DOI: 10.1097/00004872-200206000-00026.
21. Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *J. Hypertens.* 2009;27(8):1509–1520. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32832e9500.
22. DiBona G.F. Sympathetic nervous system and hypertension. *Hypertension.* 2013;61(3):556–560. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00633.
23. Hering D., Lambert E.A., Marusic P., Walton A.S., Krum H., Lambert G.W. et al. Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension.* 2013;61(2):457–464. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00194.
24. Xiao L., Kirabo A., Wu J., Saleh M.A., Zhu L., Wang F. et al. Renal denervation prevents immune cell activation and renal inflammation in angiotensin II-induced hypertension. *Circ. Res.* 2015;117(6):547–557. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306010.
25. Harwani S.C., Raikwar N.S., Ratcliff J.A., Allamargot C., Chappleau M.W., Abboud F.M. Renal denervation prevents cholinergic mediated hypertension and renal macrophage infiltration. *Circulation.* 2017;136(1):A20885. DOI: 10.1161/circ.136.suppl_1.20885.
26. Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А. и др. Возможные механизмы отдаленных кардиальных эффектов ренальной денервации. *Артериальная гипертензия.* 2019;25(4):423–432.
27. Zhubanova I.V., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Falkovskaya A.Yu., Lichikaki V.A. et al. Possible mechanisms of renal denervation long-term cardiac effects. *Arterial Hypertension.* 2019;25(4):423–432. (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-4-423-432.
28. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Личикаки В.А., Ситкова Е.С. и др. Влияние ренальной денервации на уровень адипокинов и провоспалительный статус у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2019;34(4):118–127.
29. Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Lichikaki V.A., Sitkova E.S. et al. The effects of renal denervation on adipokines and pro-inflammatory status in patients with resistant arterial hypertension associated with type 2 diabetes mellitus. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2019;34(4):118–127. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-4-118-127.
30. Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А. и др. Особенности динамики артериального давления и провоспалительных маркеров после ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и различным течением коронарного атеросклероза. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2020;35(1):28–37.
31. Zhubanova I.V., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Falkovskaya A.Yu., Lichikaki V.A. et al. Blood pressure and proinflammatory marker dynamics after renal denervation in patients with resistant hypertension and various severity of coronary atherosclerosis. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2020;35(1):28–37. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-28-37.
32. Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Манукян М.А. и др. Отдаленные результаты ренальной денервации и их половые особенности: данные трехлетнего наблюдения. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(4):4006.
33. Zhubanova I.V., Mordovin V.F., Falkovskaya A.Yu., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Manukyan M.A. et al. Long-term outcomes of renal denervation and related sex characteristics: data from a three-year follow-up. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):4006. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4006.
34. Rodionova K., Fiedler C., Guenther F., Grouzmann E., Neuhuber W., Fischer M.J. et al. Complex reinnervation pattern after unilateral renal denervation in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2016;310(9):R806–R818. DOI: 10.1152/ajpregu.00227.2014.
35. Booth L.C., Nishi E.E., Yao S.T., Ramchandra R., Lambert G.W., Schlaich M.P. et al. Reinnervation of renal afferent and efferent nerves at 5.5 and 11 months after catheter-based radiofrequency renal denervation in sheep. *Hypertension.* 2015;65(2):393–400. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04176.
36. Katsurada K., Kario K. Emerging topics on renal denervation in hypertension: anatomical and functional aspects of renal nerves. *Hypertens. Res.* 2023;46(6):1462–1470. DOI: 10.1038/s41440-023-01266-2.
37. Tsioufis C., Ziakas A., Dimitriadis K., Davlouros P., Marketou M., Kasiakogias A. et al. Blood pressure response to catheter-based renal sympathetic denervation in severe resistant hypertension: data from the Greek Renal Denervation Registry. *Clin. Res. Cardiol.* 2017;106(5):322–330. DOI: 10.1007/s00392-016-1056-z.
38. Warchol-Celinska E., Prejbisz A., Kadziela J., Florczak E., Januszewicz M., Michalowska I. et al. Renal denervation in resistant hypertension and obstructive sleep apnea: Randomized proof-of-concept phase II trial. *Hypertension.* 2018;72(2):381–390. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11180.
39. Jeong J.H., Fonkoue I.T., Quyyumi A.A., DaCosta D., Park J. Nocturnal blood pressure is associated with sympathetic nerve activity in patients with chronic kidney disease. *Physiol. Rep.* 2020;8(20):e14602. DOI: 10.14814/phy2.14602.
40. Hering D., Marusic P., Duval J., Sata Y., Head G.A., Denton K.M. et al. Effect of renal denervation on kidney function in patients with chronic kidney disease. *Int. J. Cardiol.* 2017;232:93–97. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.01.047.
41. Gosse P., Cremer A., Kirtane A.J., Lobo M.D., Saxena M., Daemen J. et al. Ambulatory blood pressure monitoring to predict response to renal denervation: A post hoc analysis of the RADIANCE-HTN SOLO study. *Hypertension.* 2021;77(2):529–536. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16292.

37. Kario K., Wang T.D. Perspectives of renal denervation from hypertension to heart failure in Asia. *Hypertens. Res.* 2022;45(2):193–197. DOI: 10.1038/s41440-021-00751-w.
38. Kandzari D.E., Mahfoud F., Bhatt D.L., Böhm M., Weber M.A., Townsend R.R. Confounding factors in renal denervation trials: Revisiting old and identifying new challenges in trial design of device therapies for hypertension. *Hypertension.* 2020;76(5):1410–1417. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15745.
39. de Jager R.L., de Beus E., Beertink M.M., Sanders M.F., Voncken E.J., Voskuil M. et al. Impact of Medication Adherence on the Effect of Renal Denervation: The SYMPATHY Trial. *Hypertension.* 2017;69(4):678–684. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08818.
40. Böhm M., Kario K., Kandzari D.E., Mahfoud F., Weber M.A., Schmieder R.E. et al. SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal Investigators (2020) 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.
41. Dörr O., Liebetrau C., Möllmann H., Gaede L., Troidl C., Haidner V. et al. Brain-derived neurotrophic factor as a marker for immediate assessment of the success of renal sympathetic denervation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;65:1151–1153. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.11.071.
42. de Jong M.R., Hoogerwaard A.F., Adiyaman A., Smit J.J., Heeg J.E., van Hasselt BAAM. Renal nerve stimulation identifies aorticorenal innervation and prevents inadvertent ablation of vagal nerves during renal denervation. *Blood Press.* 2018;27(5):271–279. DOI: 10.1080/08037051.2018.1463817.
43. Манукян М.А., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Зюбанова И.В., Солонская Е.И., Вторушина А.А. и др. Особенности бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2022;37(3):98–107.
- Manukyan M.A., Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Zyubanova I.V., Solonskaya E.I., Vtorushina A.A. et al. Features of erythrocyte membranes beta-adrenoreactivity in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2022;37(3):98–107. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-3-98-107.
44. Krum H., Schlaich M., Whitbourn R., Sobotka P.A., Sadowski J., Bartus K. et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009;373:1275–1281. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60566-3.
45. Xu Y., Xiao P., Fan J., Chen W., Du H., Ling Z. et al. Blood pressure elevation response to radiofrequency energy delivery: one novel predictive marker to long-term success of renal denervation. *J. Hypertens.* 2018;36(12):2460–2470. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001839.
46. de Jong M.R., Adiyaman A., Gal P., Smit J.J., Delnoy P.P., Heeg J.E. et al. Renal nerve stimulation-induced blood pressure changes predict ambulatory blood pressure response after renal denervation. *Hypertension.* 2016;68(3):707–714. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07492.
47. Persu A., Azizi M., Jin Y., Volz S., Rosa J., Fadl Elmula F.E. et al. Hyperresponders vs. nonresponder patients after renal denervation: do they differ? *J. Hypertens.* 2014;32(12):2422–2427. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000347.
48. Zweiker D., Lambert T., Steinwender C., Weber T., Suppan M., Brussee H. et al. Blood pressure changes after renal denervation are more pronounced in women and nondiabetic patients: findings from the Austrian Transcatheter Renal Denervation Registry. *J. Hypertens.* 2019;37(11):2290–2297. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002190.
49. Sata Y., Hering D., Head G.A., Walton A.S., Peter K., Marusic P. et al. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of blood pressure response to renal denervation. *J. Hypertens.* 2018;36(6):1414–1422. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001682.
50. Mahfoud F., Bakris G., Bhatt D.L., 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 SYMPLICITY HTN-3 and the Global SYMPLICITY Registry. *Eur. Heart J.* 2017;38(2):93–100. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw325.
51. Baroni M., Nava S., Giupponi L., Meani P., Panzeri F., Varrenti M. et al. Effects of renal sympathetic denervation on arterial stiffness and blood pressure control in resistant hypertensive patients: A single centre prospective study. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2015;22(4):411–416. DOI: 10.1007/s40292-015-0121-4.
52. Fengler K., Rommel K.P., Lapusca R., Blazek S., Besler C., Hartung P. et al. Renal denervation in isolated systolic hypertension using different catheter techniques and technologies. *Hypertension.* 2019;74(2):341–348. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13019.
53. Schmieder R.E., Mahfoud F., Mancía G., Narkiewicz K., Ruilope L., Hutten D. et al. Clinical event reductions in high-risk patients after renal denervation projected from the global SYMPLICITY registry. *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes.* 2023;9(6):575–582. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcac056.
54. Steinmetz M., Nelles D., Weisser-Thomas J., Schaefer C., Nickenig G., Werner N. Flow-mediated dilation, nitroglycerin-mediated dilation and their ratio predict successful renal denervation in mild resistant hypertension. *Clin. Res. Cardiol.* 2018;107(7):611–615. DOI: 10.1007/s00392-018-1236-0.
55. Böhm M., Tsioufis K., Kandzari D.E., Kario K., Weber M.A., Schmieder R.E. et al. Effect of heart rate on the outcome of renal denervation in patients with uncontrolled hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;78(10):1028–1038. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.06.044.
56. Kordalis A., Tsiachris D., Pietri P., Tsioufis C., Stefanadis C. Regression of organ damage following renal denervation in resistant hypertension: a meta-analysis. *J. Hypertens.* 2018;36(8):1614–1621. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001798.
57. Rodríguez-Leor O., Jaén-águila F., Segura J., Núñez-Gil I.J., García-Touchard A., Rubio E. et al. Renal denervation for the management of hypertension. Joint position statement from the SEH-LELHA and the ACI-SEC. *REC Interv. Cardiol.* 2022;4:39–46. DOI: 10.24875/RECICE.M21000235.
58. Зюбанова И.В., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Манукян М.А., Пекарский С.Е., Личикаки В.А. и др. Особенности изменения бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертонией после ренальной денервации, взаимосвязь с антигипертензивной и кардиопротективной эффективностью вмешательства. *Кардиология.* 2021;61(8):32–39.
- Zyubanova I.V., Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Manukyan M.A., Pekarskij S.E., Lichikaki V.A., et al. Erythrocyte membranes beta-adrenoreactivity changes after renal denervation in patients with resistant hypertension, relationship with antihypertensive and cardioprotective intervention efficacy. *Kardiologiya.* 2021;61(8):32–39. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2021.8.n1556.

Информация о вкладе авторов

Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Афанасьев С.А. – разработка концепции и дизайна публикации, сбор, анализ, систематизация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Скомкина И.А. – анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, оформление и отправка рукописи.

Зюбанова И.В., Личикаки В.А., Манукян М.А., Солонская Е.И., Вторушина А.А., Хунжинова С.А. – поиск литературы, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, оформление рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Mordovin V.F., Falkovskaya A.Yu., Afanasiev S.A. – development of study concept and design, data collection, analysis and systematization, substantiation of the manuscript and revision of critical intellectual content, final approval of the manuscript for the publication.

Skomkina I.A. – data analysis and interpretation, final approval of manuscript for publication, preparation and sending of the manuscript.

Zyubanova I.V., Lichikaki V.A., Manukyan M.A., Solonskaya E.I., Vtorushina A.A., Khunkhinova S.A. – literature search, data analysis and interpretation, revision of critical intellectual content, manuscript design.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Скомкина Ирина Александровна, ординатор, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-5954-1640>.

E-mail: sia@cardio-tomsk.ru.

Мордовин Виктор Федорович, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-2238-4573>.

E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

Фальковская Алла Юрьевна, д-р мед. наук, заведующий отделением артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-5638-3034>.

E-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Зюбанова Ирина Владимировна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-6995-9875>.

E-mail: ziv@cardio-tomsk.ru.

Личикаки Валерия Анатольевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-4066-869X>.

E-mail: manankovalera@mail.ru.

Манукян Мушег Айкович, младший научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-3577-1895>.

E-mail: manukyan.musheg@yandex.ru.

Солонская Екатерина Игоревна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-9857-4368>.

E-mail: haksen_sgmu@mail.ru.

Вторушина Анастасия Анатольевна, аспирант, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-1192-0489>.

E-mail: vaa@cardio-tomsk.ru.

Хунхинова Симжит Андреевна, аспирант, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-5000-4216>.

E-mail: hsa@cardio-tomsk.ru.

Афанасьев Сергей Александрович, д-р мед. наук, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-6066-3998>.

E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.

Личикаки Валерия Анатольевна, e-mail: manankovalera@mail.ru.

Information about the authors

Irina A. Skomkina, Medical Resident, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-5954-1640>.

E-mail: sia@cardio-tomsk.ru.

Victor F. Mordovin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-2238-4573>.

E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

Alla Yu. Falkovskaya, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-5638-3034>.

E-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Irina V. Zyubanova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-6995-9875>.

E-mail: ziv@cardio-tomsk.ru.

Valeriia A. Lichikaki, Dr. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-4066-869X>.

E-mail: manankovalera@mail.ru.

Musheg A. Manukyan, Junior Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-3577-1895>.

E-mail: manukyan.musheg@yandex.ru.

Ekaterina I. Solonskaya, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-9857-4368>.

E-mail: haksen_sgmu@mail.ru.

Anastasiya A. Vtorushina, Graduate Student, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-1192-0489>.

E-mail: vaa@cardio-tomsk.ru.

Simzhit A. Khunkhinova, Graduate Student, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-5000-4216>.

E-mail: hsa@cardio-tomsk.ru.

Sergej A. Afanasiev Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Molecular-Cellular Pathology and Genetic Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-6066-3998>.

E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.

Valeriia A. Lichikaki, e-mail: manankovalera@mail.ru.

Received 30.10.2023;
review received 29.01.2024;
accepted for publication 13.02.2024.

Поступила 30.10.2023;
рецензия получена 29.01.2024;
принята к публикации 13.02.2024.